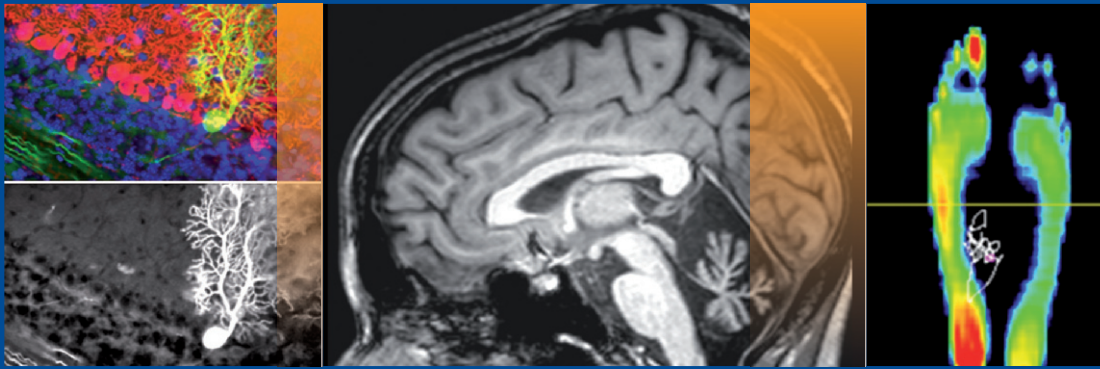


**Mario Manto et Christophe Habas**

# Le cervelet

De l'anatomie et la physiologie à la clinique humaine



# **Le cervelet**

## **De l'anatomie et la physiologie à la clinique humaine**

**Springer**

*Paris*

*Berlin*

*Heidelberg*

*New York*

*Hong Kong*

*Londres*

*Milan*

*Tokyo*

Mario Manto  
Christophe Habas

# **Le cervelet**

## **De l'anatomie et la physiologie à la clinique humaine**

**Mario Manto**

Unité d'Étude du Mouvement

FNRS ULB

808 Route de Lennik

1070 Bruxelles

Belgique

**Christophe Habas**

Service de neurolmagerie

Hôpital des Quinze-Vingts

75012 Paris

ISBN : 978-2-8178-0446-0 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2013

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc., même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.



Maquette de couverture : Nadia Ouddane

Mise en page : S-PAO Service, Caroline Trabouyer – Saint-Galmier (42)

à Ana, Valentin et Aurélie  
Mario Manto

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Chapitre 1. EMBRYOLOGIE DU CERVELET</b> .....	<b>1</b>
Primordium cérébelleux.....	1
Maturation des grains et des cellules unipolaires à brosse.....	5
Maturation des cellules de Purkinje.....	6
Maturation des interneurons de la couche granulaire et de la couche moléculaire .....	8
Développement du cervelet foetal humain .....	9
<b>Chapitre 2. ANATOMIE DU CERVELET ET DES VOIES CÉRÉBELLEUSES</b> .....	<b>13</b>
Morphologie macroscopique .....	13
Cortex cérébelleux.....	14
Couche granulaire.....	16
Couche des cellules de Purkinje.....	19
Couche moléculaire.....	20
Noyaux cérébelleux dits profonds.....	23
Olive bulbaire .....	24
Noyaux rouges .....	24
Organisation en microzones.....	25
Afférences.....	25
Fibres moussues.....	25
Afférences spinales.....	25
Afférences du tronc cérébral.....	28
Afférences diencéphaliques .....	31
Fibres grimpantes.....	31
Efférences.....	32
Noyau fastigial.....	32
Noyaux emboliformes et globuleux (interposés) .....	33
Noyau dentelé.....	34
Vestibulo-cervelet .....	36
Spino-cervelet vermien, spino-cervelet paravermien et cérébro-cervelet.....	36
Cervelet oculomoteur.....	37
Somatotopie .....	38
Vascularisation du cervelet .....	39
Phylogenèse.....	40
Synthèse .....	41
<b>Chapitre 3. APPROCHES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE</b> .....	<b>47</b>
A. ÉLECTROPHYSIOLOGIE DU CERVELET.....	47
Cellule de Purkinje: les potentiels d'actions simples et les potentiels d'actions complexes.....	47
Potentiel d'action simple .....	48

Potentiel d'action complexe (PC).....	50
Bistabilité des cellules de Purkinje.....	51
Plasticité synaptique.....	51
Entrées ( <i>inputs</i> ) du cervelet : les fibres moussues/parallèles et les fibres grimpances.....	54
Fibres moussues/parallèles.....	54
Fibres grimpances.....	55
Sorties ( <i>outputs</i> ) du cervelet : les neurones de projections des noyaux cérébelleux profonds.....	58
Corrélations anatomo-fonctionnelles des boucles cortico-cérébelleuses.....	59
Exemple de la voie dentato-thalamo-corticale chez le singe (néocervelet moteur).....	59
Intégration cortico-nucléaire : exemple du réflexe conditionné du clignement de la paupière chez le lapin.....	60
Modèles internes.....	62
<b>B. APPROCHE PHYSIOLOGIQUE EN VUE DE L'INTERPRÉTATION DES DÉFICITS CLINIQUES</b> .....	65
Contrôle oculomoteur.....	66
Contrôle de la parole.....	66
Mouvements des membres.....	67
Posture et marche.....	67
<b>Chapitre 4. IMAGERIE FONCTIONNELLE DU CERVELET HUMAIN</b> .....	<b>69</b>
Imagerie fonctionnelle de stimulation.....	69
Activations motrices.....	69
Activations cognitives et émotionnelles.....	71
Imagerie fonctionnelle de repos.....	72
Analyses par région d'intérêt (RI).....	73
Analyse en composantes indépendantes (ACI).....	75
Tractographie.....	77
<b>Chapitre 5. SYMPTOMATOLOGIE CÉRÉBELLEUSE</b> .....	<b>81</b>
Définitions.....	82
Syndromes cérébelleux selon la topographie médiolatérale de la lésion.....	82
Classification des signes cérébelleux en six catégories.....	82
Déficits oculomoteurs.....	82
Difficultés d'élocution.....	84
Anomalies des mouvements des membres.....	84
Anomalies de la posture et de la marche.....	87
Signes de dysautonomie.....	89
Déficits des opérations cognitives, du contrôle des émotions et de l'humeur.....	89
<b>Chapitre 6. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES ATAXIES CÉRÉBELLEUSES</b> .....	<b>91</b>
Examens complémentaires.....	92
Ataxies congénitales et de l'enfance/adolescence.....	92
Ataxies de l'adulte jeune.....	94
Ataxies de la personne âgée.....	97



<b>Chapitre 7. TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT .....</b>	<b>99</b>
Rhombencephalosynapsis.....	99
Syndrome de Joubert.....	100
Malformation de Chiari.....	101
Syndrome de Dandy-Walker.....	103
Méga cisterna magna.....	104
Kyste de Blake.....	104
Kystes arachnoïdiens.....	104
Hypoplasie cérébelleuse.....	105
Dystroglycanopathies .....	106
Dysplasie tegmentale pontique.....	107
Hypoplasie ponto-cérébelleuse.....	108
Mégacervelet.....	109
Syndrome de Lhermitte-Duclos.....	109
Dysplasies cérébelleuses corticales isolées .....	110
<b>Chapitre 8. AGENTS CÉRÉBELLOTOXIQUES .....</b>	<b>111</b>
Alcool (éthanol) .....	111
Agents antiépileptiques .....	113
Agents anticancéreux .....	114
Sels de lithium .....	115
Inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine, tacrolimus).....	115
Métronidazole et autres dérivés azolés.....	116
Cocaïne et héroïne .....	116
Métaux lourds .....	117
Dérivés du benzène.....	117
Autres causes .....	117
<b>Chapitre 9. ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBELLEUX .....</b>	<b>119</b>
Anatomie des vaisseaux cérébelleux .....	119
Infarctus cérébelleux.....	120
Pathogénie .....	124
Hémorragies cérébelleuses .....	125
Thrombose de sinus veineux .....	128
Diagnostic et traitement .....	129
<b>Chapitre 10. CÉRÉBELLITES .....</b>	<b>133</b>
Agents étiologiques .....	133
Cervelet et infection à HIV .....	134
Maladies à prions.....	134
Diagnostic.....	135
Diagnostic différentiel.....	137
Traitement .....	138
Pronostic .....	139
<b>Chapitre 11. TUMEURS DE LA FOSSE POSTÉRIEURE .....</b>	<b>141</b>
Symptomatologie et présentation .....	141
Diagnostic.....	143
Traitement .....	145
Exérèse chirurgicale .....	145
Radiothérapie.....	146

Chimiothérapie .....	146
Traitements combinés .....	146
Pronostic .....	147
<b>Chapitre 12. ATAXIES CÉRÉBELLEUSES D'ORIGINE IMMUNITAIRE.</b>	<b>151</b>
<b>Chapitre 13. TRAUMATISMES DE LA FOSSE POSTÉRIEURE.</b>	<b>157</b>
Types de traumatisme crânien .....	157
Examens complémentaires .....	158
Traitement .....	159
Complications tardives et pronostic .....	159
<b>Chapitre 14. TREMBLEMENT ESSENTIEL</b> .....	<b>161</b>
Présentation clinique .....	161
Examens complémentaires .....	162
Examens neuropathologiques .....	163
Diagnostic différentiel .....	163
Traitement .....	164
Pronostic .....	166
<b>Chapitre 15. ATROPHIE MULTISYSTÉMIQUE (MSA)</b> .....	<b>167</b>
Formes de MSA et diagnostic .....	167
Examens du système nerveux autonome .....	168
Imagerie cérébrale .....	168
Diagnostic différentiel .....	170
Traitement et pronostic .....	170
<b>Chapitre 16. ATAXIES SPORADIQUES TARDIVES D'ÉTILOGIE INDÉTERMINÉE (ILOCA, SAOA)</b> .....	<b>173</b>
Présentation clinique .....	173
Imagerie cérébrale .....	174
Potentiels évoqués moteurs et somesthésiques .....	174
Physiopathologie .....	175
Traitement .....	175
Pronostic .....	175
<b>Chapitre 17. ATAXIES CÉRÉBELLEUSES AUTOSOMALES RÉCESSIVES (ACARs)</b> .....	<b>177</b>
Ataxie de Friedreich (FRDA) .....	178
Ataxies avec apraxie oculomotrice (AOAs) .....	180
Ataxie-télangiectasies .....	180
Ataxie avec déficit en vitamine E (AVED) .....	181
Abétalipoprotéïnémie (maladie de Bassen-Kornzweig) .....	181
Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (ARSACS) .....	182
Syndrome de Marinesco-Sjögren .....	183
Maladie de Wilson .....	183
Xanthomatose cérébro-tendineuse .....	185
Maladie de Refsum .....	185
Déficit en coenzyme Q10 .....	186
Gangliosidose GM2 et maladie de Niemann-Pick type C .....	186
ARCA de type 1 .....	186

EOCARR ( <i>Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes</i> ) .....	187
Ataxie cérébelleuse avec hypogonadisme .....	188
Ataxie associée à une mutation de l'anoctamine 10 (ANO10) .....	188
<b>Chapitre 18. LEUCOENCÉPHALOPATHIES ATAXIQUES .....</b>	<b>191</b>
Leucodystrophie métachromatique .....	192
Leucoencéphalopathie mégalencéphalique .....	192
Syndrome 4H .....	193
Maladie de Pelizaeus-Merzbacher .....	193
Syndrome d'atteinte évanescence de la substance blanche .....	193
<b>Chapitre 19. SYNDROMES NEUROCUTANÉS (PHACOMATOSES) ....</b>	<b>195</b>
Neurofibromatose de type 1 .....	195
Neurofibromatose de type 2 .....	195
Maladie de von Hippel-Lindau .....	196
Complexe de la sclérose tubéreuse .....	196
Maladie de Sturge-Weber .....	196
<b>Chapitre 20. ATAXIES ÉPISODIQUES (AEs) .....</b>	<b>197</b>
Présentation clinique .....	197
Imagerie cérébrale .....	197
EMG .....	198
Traitement .....	199
<b>Chapitre 21. ATAXIES CÉRÉBELLEUSES LIÉES AU CHROMOSOME X (ACX) .....</b>	<b>201</b>
Syndrome CASK .....	201
Syndrome OPHN1 .....	201
Anémie sidérolastique avec ataxie .....	201
Syndrome de Rett .....	201
Dysgénésie corticale .....	202
Hydrocéphalie associée au chromosome X .....	202
<b>Chapitre 22. SYNDROME FXTAS (<i>Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome</i>) .....</b>	<b>203</b>
Présentation clinique .....	203
Aspects épidémiologiques et génétiques .....	203
Imagerie cérébrale .....	203
Neuropathologie .....	204
Diagnostic différentiel .....	204
Traitement .....	204
<b>Chapitre 23. ATAXIES AUTOSOMALES DOMINANTES (SCAs) .....</b>	<b>205</b>
Présentation clinique .....	205
Aspects génétiques et neuropathologiques .....	207
Neuroimagerie .....	209
Électrophysiologie .....	210
Diagnostic différentiel sur la base du phénotype .....	211
Traitement .....	211
Conseil génétique .....	213

---

<b>Chapitre 24. TABLEAUX COMPLÉMENTAIRES DE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL .....</b>	<b>215</b>
<b>Index .....</b>	<b>225</b>

# Introduction

Le cervelet est réputé être l'une des structures les plus étudiées du système nerveux central. Deux siècles de travaux tant fondamentaux que cliniques lui ont été consacrés, et ont contribué à dégager trois traits essentiels. Premièrement, le cervelet s'organise en un réseau cellulaire régulier, quasi cristallin et relativement stable phylogénétiquement chez les mammifères. Deuxièmement, cette constance morphologique et cette unité architecturale ont laissé supposer que le cervelet devait accomplir une fonction computationnelle unique. Troisièmement, la physiologie et la clinique ont longtemps suggéré que cette fonction servait exclusivement la coordination motrice et l'apprentissage des mouvements.

Cependant, depuis une vingtaine d'années, de nombreux résultats issus de domaines de recherche variés ont remis en question cette conception du cervelet comme instance régulatrice exclusive du mouvement, structurellement et opérationnellement invariante. Ainsi, la description du cervelet s'est enrichie de nouveaux types d'interneurones. De denses connexions entre cervelet et cortex associatif et limbiques ont été établies. Ces connexions pourraient clairement sous-tendre le rôle du cervelet dans la cognition et l'affectivité, démontré par l'imagerie fonctionnelle et la neuropsychologie. Une nouvelle entité clinique a été identifiée et définie, le syndrome cérébelleux cognitif et affectif à côté des classiques syndromes cérébelleux statique et dynamique. Le cervelet par l'étendue aujourd'hui reconnue de ses interconnexions régulerait et optimiserait donc différents aspects des fonctions motrices, sensorielles, exécutives, émotionnelles et linguistiques. Ces données récentes imposent donc une actualisation de nos connaissances sur le système cérébelleux, sur son mode de traitement de l'information, mode probablement commun à la motricité et à la cognition, et sur sa fonction générale. De plus, ces avancées fondamentales ont aussi bénéficié à la clinique humaine tant pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques et pour la création de modèles animaux, que pour le diagnostic et pour une sémiologie plus fine intégrant notamment les atteintes cognitives et émotionnelles.

Le domaine des ataxies cérébelleuses est en pleine expansion. Les maladies qui affectent le cervelet et entraînent une ataxie sont en nombre croissant, en raison d'une part du vieillissement de la population et d'autre part de la mise en évidence de nouvelles maladies grâce aux progrès remarquables de l'imagerie cérébrale et de la génétique. En raison de ces spécificités, le domaine de l'ataxiologie fait à présent partie du quotidien des services de neurologie.

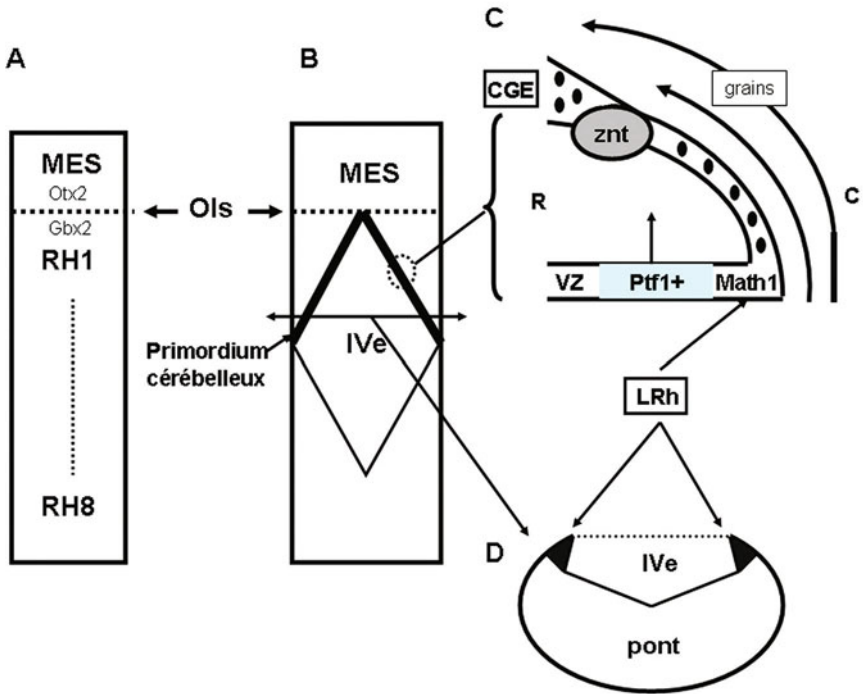
Cet ouvrage s'adresse non seulement aux étudiants en médecine, en biologie, en neurosciences, en pharmacie, en kinésithérapie ou aux futures infirmières, mais également aux praticiens hospitaliers (internistes, neurologues, neurochirurgiens, gériatres), aux spécialistes pratiquant en médecine ambulatoire et aux médecins généralistes. Il est conçu pour permettre aux chercheurs et aux cliniciens de faire le lien avec les fondements neuroanatomiques, neurobiologiques et la clinique quotidienne. Des tableaux de diagnostics différentiels ont été inclus en fin d'ouvrage afin de faciliter le diagnostic, souvent complexe, des nombreuses ataxies cérébelleuses. Les ataxies cérébelleuses rencontrées en pratique neurologique pédiatrique ou adulte sont discutées dans leur très grande majorité, depuis les formes les plus fréquentes jusqu'aux formes plus rares. Le lecteur pourra consulter l'ouvrage durant sa pratique quotidienne afin d'être éclairé sur des aspects particuliers des ataxies cérébelleuses.

Du neuroépithélium de la plaque alaire au niveau du premier rhombomère dériveront les précurseurs de tous les types neuronaux composant le cervelet. Ces neuroblastes migreront vers leur destination finale guidés par la glie, par la matrice extracellulaire et/ou par une combinaison spatiale et temporelle de facteurs chémoattractifs et chémorépulsifs. Ils se multiplieront et se différencieront progressivement sous l'action intrinsèque de facteurs génétiques ou sous l'action extrinsèque de facteurs environnementaux et fonctionnels [1-6]. La neurogenèse du cervelet ne s'achèvera que plusieurs semaines après la naissance.

---

## Primordium cérébelleux

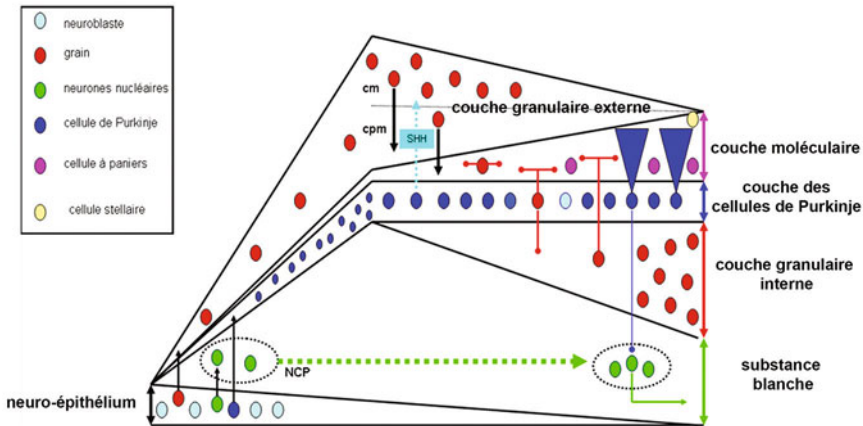
Au cours de l'embryogenèse, l'extrémité rostrale du tube neural se « vésicularise » en laissant apparaître d'avant en arrière : le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale, lequel se divise secondairement en métencéphale et myélencéphale, précurseurs respectifs du pont et du bulbe. La courbure pontique, qui s'accroît à ce stade, déforme la cavité rhombencéphalique et génère ainsi un espace losangique préfigurant le IV<sup>e</sup> ventricule. Simultanément, la lame alaire du myélencéphale s'affine pour donner le futur voile médullaire inférieur, tandis que celle du métencéphale se dissocie en deux lèvres rhombiques symétriques. À la jonction du mésencéphale et du métencéphale se constitue l'organisateur isthmique qui exerce une action inductive sur le neuroépithélium voisin et contrôle ainsi le développement du cervelet et du tronc cérébral (fig. 1). Cet organisateur isthmique se situe à l'interface des domaines d'expression des gènes *Otx2* (orthodenticle homologue 2) pour le mésencéphale caudal, et *Gbx2* (gastrulation brain homeobox 2) pour le métencéphale rostral, dont les transcrits sont mutuellement répressifs. Il active le facteur de croissance fibroblastique Fgf8 qui, à son tour, initie une cascade d'activation génique (Wnt1, Lmx1b, En1, et notamment En2) et moléculaire, nécessaire à la survie des précurseurs cellulaires et à l'organisation morphologique du mésencéphale et métencéphale. En particulier, Fgf8 recrute la voie Ras-ERK et ainsi le gène *Irx2*, dont la co-expression semble nécessaire à la formation du cervelet. D'autres gènes *Pax2*, *Pax5*, *Pax6* ou *Hoxa2* ont également été incriminés.



**Fig. 1** – Représentation schématique du primordium cérébelleux sur la face dorsale du métencéphale. **A.** L'organisateur isthmique (Ols) se situe à la limite des territoires d'expression des gènes *Otx2* au niveau mésencéphalique (MS) et *Gbx2* au niveau du premier rhombomère (RH1). **B.** Le primordium cérébelleux présente la forme d'un V inversé et encadre le IVe ventricule à l'étage métencéphalique. **C.** Coupe (para-)sagittale du primordium cérébelleux montrant la zone ventriculaire (VZ) germinative d'où sont issus les neuroblastes *Ptf1+* à l'origine des neurones GABAergiques, et les lèvres rhombiques (LRh) d'où naissent les neurones glutamatergiques : en particulier, les neurones des noyaux cérébelleux profonds qui migreront tangentielllement et caudo-rostralement pour former la zone nucléaire transitoire (ZNT) puis les grains pour constituer la couche granulaire externe (CGE). **D.** Coupe transversale montrant latéralement et dorsalement les lèvres rhombiques.

Deux sites de prolifération neuroblastique émergent : la zone ventriculaire germinative, organisée en micro-domaines cellulaires, et les lèvres rhombiques. La différenciation de ces deux régions résulterait de l'action antagoniste de deux facteurs : Notch 1 et BMP. Dans la zone ventriculaire, d'une même catégorie de progéniteurs multipotents caractérisés par l'expression du facteur de transcription *Ptf1-a* (*pancreas-specific transcription factor 1a*), naissent les neurones cérébelleux GABAergiques (neurones nucléo-olivaires, interneurons nucléaires, les cellules de Purkinje et les interneurons inhibiteurs : cellules de Golgi, cellules de Lugaro, cellules à paniers et cellules stellaires) (figs 1C, 2 et 3). Ce facteur *Ptf1-a* semble indiquer l'arrêt des mitoses et l'engagement dans le phénotype GABAergique. Un déficit de ce facteur conduit à une transformation des précurseurs des interneurons en futurs grains. Au sein des lèvres rhombiques (rhombomère 1), des précurseurs exprimant le gène *Math-1* (ou *Atoh1*) dériveront les neurones glutamatergiques (grains, neurones unipolaires à brosse, neurones de projection des noyaux cérébelleux profonds). De la partie la plus dorsale de ce rhombomère émer-



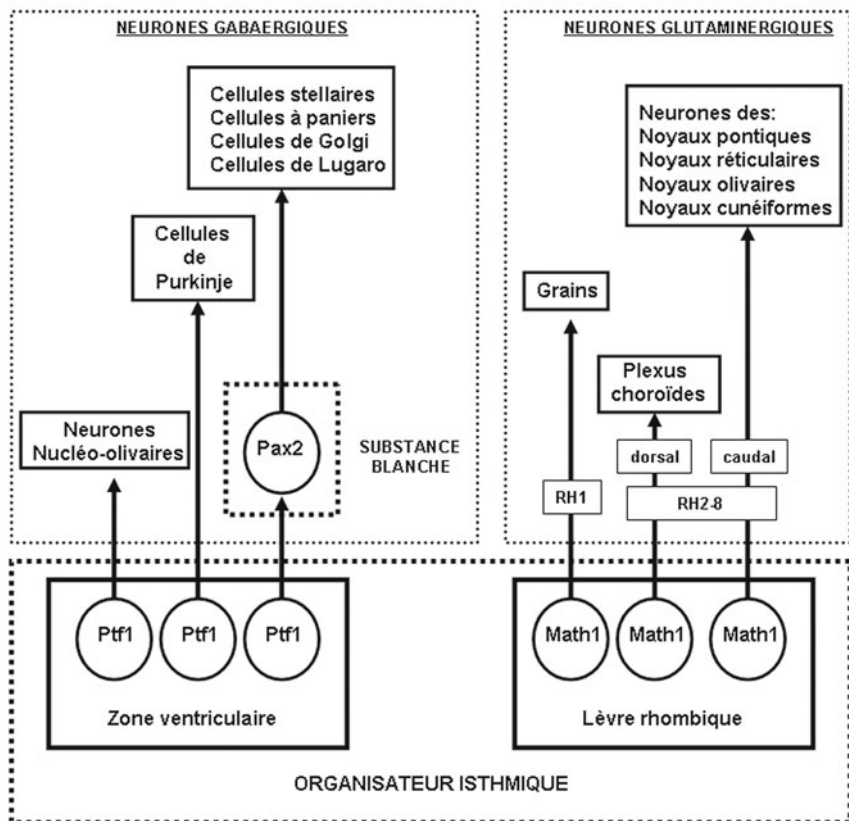


**Fig. 2** – Représentation schématique d'une coupe sagittale du primordium cérébelleux montrant les différentes voies migratoires des précurseurs des neurones et interneurons cérébelleux, leur organisation en couches et leur différents stades de maturation. Les neuroblastes à l'origine des noyaux cérébelleux profonds (en vert) quittent les lèvres rhombiques pour une migration rostrale sous-piale pour former la zone nucléaire transitoire avant de constituer plus en profondeur les noyaux cérébelleux profonds (NCP). Les futures cellules de Purkinje (en bleu) amorcent une migration radiale guidée par les cellules gliales et s'arrêtent sous la couche granulaire externe, d'abord de manière pluristratifiée puis monostratifiée. Les futurs grains (en rouge) adoptent une trajectoire tangentielle sous-piale avant de former la couche granulaire externe comportant un compartiment externe de prolifération, favorisé par la sécrétion de *Sonic hedge hog* (Shh) par les cellules de Purkinje, et un compartiment interne pré-migratoire. Les grains émettent alors deux prolongements préfigurant les fibres parallèles et un cône axonal qui s'allonge vers le bas en suivant la glie radiaire. Le noyau entamera lui aussi ce mouvement de descente par translocation (nucléo-kinèse) avant de s'immobiliser sous les cellules de Purkinje dans la couche granulaire interne. Les interneurons de la couche moléculaire : cellules stellaires (en jaune) et en paniers (en violet), migreront vers leur destination finale via la substance blanche présomptive où elles feront une halte de quelques jours.

geront les cellules des plexus choroïdes. Enfin, la région caudale des lèvres rhombiques (rhombomères 2-8) sera à l'origine des neurones des noyaux précérébelleux (noyaux pontiques, noyau réticulaire latéral, olive bulbaire, noyau cunéiforme).

Les neuroblastes post-mitotiques, précurseurs des neurones de projection des noyaux cérébelleux profonds, entament en premier une migration dorso-médiale sous-piale (E10.5-12.5 chez la souris) pour former la zone nucléaire transitoire à proximité de la région dorsale de l'organisateur isthmique (figs 2 et 3). Ces neuroblastes expriment séquentiellement des facteurs de transcription Pax6, Tbr2 et Tbr1, nécessaires, par exemple, à la migration et à la morphogénèse [7].

Les futures cellules de Purkinje quittent le neuroépithélium, traversent les noyaux profonds en longeant la glie radiaire selon une direction ventro-dorsale, et achèvent leur course en constituant transitoirement une couche dorsale pluristratifiée. L'arrêt du déplacement des cellules de Purkinje et leur positionnement dépend d'une protéine de la matrice extracellulaire (*reeline*), synthétisée dans la zone ventriculaire, la zone nucléaire transitoire, et la couche granulaire externe. La *reeline* se fixe sur des récepteurs membranaires des cellules de Purkinje en induisant, par la phosphorylation de la protéine intracytoplasmique Dab1, des modifications du cytosquelette.



**Fig. 3** – Schéma représentant le devenir des précurseurs neuroblastiques Ptf1+ de la zone ventriculaire germinative et Math1+ (ou Atoh 1+) des lèvres rhombiques.

Simultanément, de la région dorsale des lèvres rhombiques dérivent les précurseurs des grains qui adoptent un trajet tangentiel (E12.5), et forment superficiellement la couche granulaire externe qui recouvre la couche des cellules de Purkinje. Cette couche granulaire externe comprend une zone externe où les futurs grains se multiplient, et une zone interne de migration qu'ils rejoignent ensuite. La prolifération des futurs grains dépend de facteurs chimiques mitogènes libérés par les cellules de Purkinje. Par exemple, ces cellules matures sécrètent un produit du gène *Sonic hedgehog* (*Shh*), qui conduit à la désinhibition des facteurs de transcription Gli, et qui induit aussi une activation de gènes, de cyclines D1, facteur de transcription (dont FoxM1), de facteurs de croissances (IGF-2) et de proto-oncogènes Nmyc et Bmi-1, des futurs grains [8]. La foliation cérébelleuse est corrélée au degré d'expression de *Shh*. Il convient de noter que le maintien de la sensibilité des grains matures au *Shh* qui activerait le gène *PATCHED1* muté, serait à l'origine du médulloblastome dans le cadre des tumeurs neuroectodermes primitives (voir chapitre 11). De plus, la composition biochimique de la matrice extracellulaire influe sur le stade cellulaire : la présence de laminine reconnue par les récepteurs de type intégrine favorise les mitoses, alors que la présence

de vitronectine conduit à la différenciation des grains. La dernière migration en profondeur des grains se produit chez l'humain vers 18 mois.

Ce primordium cérébelleux, en forme de V inversé, s'accroît en volume dorsomédialement en raison des migrations et des divisions cellulaires, et forme latéralement les hémisphères cérébelleux et, sagittalement, à partir de l'isthme, le vermis. Les parties latérales se développent d'abord durant la période embryonnaire, tandis que le vermis émerge au début de la période fœtale. Par ailleurs, la croissance différentielle entre la couche granulaire externe rapide et le cortex sous-jacent en gestation, plus lente, entraîne un plissement superficiel à l'origine de la foliation du cervelet. Durant cette période, la leptoménige qui circonscrit le primordium, la *glia limitans*, joue un rôle important dans l'organisation gliale intracérébelleuse qui guide les migrations cellulaires et la foliation. Il se produit une interaction entre la molécule Cxcl12 exprimée par les méninges et son récepteur Cscr4 des grains, laquelle permet de maintenir ces grains dans la zone proliférative de la couche granulaire externe.

---

## Maturation des grains et des cellules unipolaires à brosse

La migration et la maturation des grains se poursuit pendant plusieurs mois après la naissance. Chez le rat et au sein du vermis, elle se termine par les lobules VI, VII et VIII et plutôt au sommet des folia. La migration tangentielle des futurs grains vers la couche granulaire externe (CGE) met en jeu des chémokines répulsives dans les lèvres rhombiques (*slits*) et attractives (SDF-1 $\alpha$  : *stromal cell-derived factor-1 $\alpha$*  synthétisée par la pie-mère), ainsi que des molécules d'adhésion cellulaire (cadhérines) [9, 10]. Le ligand Nétrine 1 exprimé en périphérie du territoire cérébelleux assurerait un confinement des grains. Ce mouvement indépendant de la glie s'effectue de manière saltatoire, alternant pauses et progressions. Au sein de la CGE, les grains se multiplient puis entrent, après leur dernière mitose, dans une période de latence de 20 à 48 heures. Dans la zone migratoire de la CGE, les grains d'aspect jusqu'alors unipolaire émettent : premièrement, deux expansions polaires horizontales suivant le grand axe foliaire, tout en poursuivant temporairement une migration tangentielle dans la direction de la plus large expansion ; et deuxièmement une expansion protoplasmique pourvue d'un cône de croissance qui s'enfonce progressivement dans les couches profondes en direction des fibres moussues. L'élongation de cette expansion dépend de facteurs comme une sérine-thréonine kinase Unc51.1, la protéine synténine et SynGAP. Lorsque cette expansion verticale atteint la couche moléculaire, le soma des futurs grains descend le long de cette expansion par translocation (nucléokinèse). La sortie des grains hors de la CGE est favorisée par l'action sur les grains de la neurotrophine 3, de l'éphrine B-2, laquelle contrebalance l'effet du SDF-1 $\alpha$ , et d'un gradient de *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Ce facteur de croissance jouerait un rôle trophique dans la GGE, et guiderait les grains vers la CGI. Parallèlement, les grains expriment la

sémaphorine 6A et son récepteur, la plexine A2, lesquels contrôlent l'association du noyau et du centrosome grâce à un dense réseau microtubulaire au sein de l'expansion verticale nécessaire à la nucléokinese. Les mouvements du soma et du cône de croissance s'effectuent, au sein de la couche moléculaire, le long de la glie radiaire préalablement induite par la neuréguline synthétisée par les futurs grains et captée par les récepteurs erbB4 des cellules de Bergmann. Ces astrocytes excrètent également de la D-sérine [11] qui, en se fixant sur les récepteurs NMDA des grains, en soutient le mouvement. L'astrotactine, le ganglioside 9-O-acétyl GD3 et une molécule de la matrice extracellulaire (la ténascine), participent aussi au déplacement périgial des grains.

Simultanément, les expansions horizontales fusionnent en T au sommet de l'expansion verticale en formant les fibres parallèles qui alors s'allongent. Au sein de la couche des cellules de Purkinje, le soma devient globuleux et marque un arrêt transitoire avant de reprendre sa translocation. Le soma s'immobilise, enfin, dans la couche granulaire interne et acquiert sa morphologie adulte arrondie en se connectant aux fibres moussues par ses dendrites radiaires. La somatostatine pourrait contribuer à l'arrêt du mouvement des grains. Ce neuropeptide présent dans les cellules de Purkinje, les cellules de Golgi, les fibres moussues et grimpantes faciliterait la migration tangentielle mais ralentirait la migration radiaire. Bien d'autres molécules interviennent dans la migration des grains comme l'activateur du plasminogène tissulaire, le facteur d'activation plaquettaire ou le calcium dont la concentration intragranulaire varie au cours du temps est corrélée aux mouvements probablement en reconfigurant le cytosquelette [12].

Enfin, les grains excrètent des facteurs synaptogènes, comme le produit du gène *Wnt-7a* qui provoque le remodelage du cône de croissance des fibres moussues en rosette. La couche granulaire externe disparaîtra au terme de la migration descendante des grains.

Les précurseurs des UBC Math1+, Pax6+ puis Tbr2+, nés dans les lèvres rhombiques tardivement au cours de l'embryogenèse et jusqu'à la période périnatale, se dirigent soit dans la substance blanche adjacente puis dans la couche granulaire interne, soit, selon un trajet rostral, le long de la zone ventriculaire vers l'emplacement du futur noyau cochléaire dorsal [13].

## Maturation des cellules de Purkinje

Ce phénomène débute par les cellules de Purkinje de la profondeur scissurale du vermis des lobules I et X et se termine par les lobules VI, VII et VIII. De plus, le positionnement antéro-postérieur et médio-latéral de ces neurones dépend de leur date de naissance. Les cellules de Purkinje, d'aspect fusiforme, se distribuent initialement sur trois ou quatre niveaux successifs (stade fusiforme entre 12S et 16S). La croissance des fibres parallèles les contraint à former une strate monocellulaire (stade multipolaire entre 16S et 28S). Progressivement, les dendrites s'orientent dans un plan sagittal, pour-

suivent leur arborisation par bifurcations successives jusqu'au sommet de la couche granulaire et se couvrent distalement d'épines dendritiques (stade de réorientation dendritique de 30S au dixième mois postnatal). Cette organisation morphologique dépend non seulement de déterminations génétiques, mais aussi de facteurs exogènes [14]. Les grains favorisent la survie des cellules de Purkinje et la dendritogenèse par la libération de facteurs trophiques et de glutamate. Cependant, le remodelage précoce des dendrites est gouverné par des facteurs de transcriptions activant le gène codant le récepteur nucléaire ROR $\alpha$ , et modifiant le cytosquelette. La synaptogenèse distale, elle aussi, dépend de facteurs intrinsèques. La protéine kinase C semble jouer un rôle important dans le développement des dendrites. La différenciation post-mitotique des cellules de Purkinje est spécifiquement régulée par des facteurs de transcription (Lhx1, Lhx 5 et Ldb1).

Alors qu'une cellule de Purkinje adulte ne se connecte qu'à une seule fibre grimpante, son précurseur reçoit une multi-innervation transitoire qui évolue secondairement vers une mono-innervation postnatale [15]. Plusieurs fibres grimpantes entrent initialement en contact synaptique (AMPA) avec la base du soma des cellules de Purkinje (stade du nid péricellulaire à 28S) puis du pôle apical (stade du capuchon) et enfin s'étendent à l'arborescence dendritique naissante (stade dendritique). Durant ces deux derniers stades, les synapses périsonmatiques avec les fibres grimpantes sont progressivement remplacées par des synapses (GABA-A) avec les cellules à paniers. Ces translocations successives et l'élimination des fibres grimpantes excédentaires au profit d'une seule fibre grimpante impliquent l'activation des récepteurs AMPA. Il se produit, en effet, précocement une compétition fonctionnelle entre les différentes fibres grimpantes mêlées dans le nid périsonmatique. Au terme de ce processus, la fibre grimpante la plus active est sélectionnée tandis que les moins actives régressent. Ce mécanisme se fonde sur la potentialisation à long terme des synapses fortement activées entre fibres grimpantes et cellule de Purkinje par le biais d'une entrée massive de Ca<sup>2+</sup> via les conductions voltage-dépendantes P/Q couplées aux récepteurs AMPA. À cette phase de différenciation fonctionnelle succèdent la phase de translocation qui ne concerne que la fibre grimpante sélectionnée, et la phase tardive d'élimination des fibres grimpantes surnuméraires. Cette ultime étape repose sur les synapses axo-dendritiques, glutamatergiques et présentant des récepteurs métabotropes (mGluR1) entre fibres parallèles et cellules de Purkinje. La stimulation de ces synapses initie une cascade moléculaire via la protéine G $\alpha_q$ , la phospholipase PLC $\beta_4$  et les protéines kinases PKC $\gamma$ , qui conduit à l'élimination des synapses périsonmatiques rémanentes. Sur les dendrites distales, la sous-unité  $\delta 2$  du récepteur glutamatergique ionotrope, en association avec le peptide Cbln1, stabilise les synapses des fibres parallèles et empêchent celles des fibres grimpantes. Enfin, deux gènes semblent déterminants pour l'établissement des synapses entre fibres parallèles et cellules de Purkinje : GluR2 $\delta 2$  au niveau des dendrites des cellules de Purkinje et Cbln1 pour les grains. La maturation des épines dendritiques requiert l'expression du gène de l'oligophrénine 1.

Les cellules de Purkinje immatures manifestent, dès la naissance, une activité électrique spontanée et aléatoire sous forme de doublets (potentiels sodiques), laquelle, progressivement, s'accroît et se régularise [16, 17]. Transitoirement et rapidement, s'installe un mode de décharge trimodal avec des phases toniques (potentiels sodiques et calciques), phasiques et silencieuses. Ces modifications de l'activité électrophysiologique des cellules de Purkinje suivent les changements de la géométrie de l'arbre dendritique et de la distribution des conductances ioniques (sodiques et calciques).

Les hormones thyroïdiennes participent à la maturation synaptique entre cellule de Purkinje et grains, ainsi qu'à la maturation des astrocytes, des oligodendrocytes et des cellules à paniers. L'hormone T4 et, surtout, T3 exercent une action sur un ensemble de gènes contrôlant le développement cellulaire, et la synthèse de facteurs neurotrophiques (BDNF, NT-3, NGF) ou de leurs récepteurs, et de protéines de la matrice extracellulaire (laminine, reeline, dab1) [18]. Cette action a lieu durant une fenêtre qui s'étend du troisième trimestre prénatal aux premiers mois de la vie postnatale.

Une compartimentation histochimique des cellules de Purkinje se met aussi en place précocement [19]. L'expression de types distincts de molécules membranaires d'adhésion, comme les cadhérines, conduit à la formation d'agrégats de cellules de Purkinje, par ailleurs séparés par des raphés contenant des grains en cours de migration voire des interneurons. Puis, ces agrégats expriment différenciellement des gènes et des marqueurs moléculaires associés, comme des enzymes (la Zébrine I, Zébrine II (aldolase C), la 5'-nucléotidase, la cytochrome oxydase, la glutamate-décarboxylase), des peptides/protéines (motiline, protéine de choc thermique) ou des récepteurs membranaire (au NGF, éphrines), en se regroupant en bandes longitudinales. Par exemple, les cellules de Purkinje se répartissent en sept zones parallèles et bilatérales où alternent la Zébrine II et la Zébrine I, et qui se projettent, au sein des noyaux cérébelleux profonds, au sein de territoires distincts selon les axes caudo-ventral et rostro-dorsal, respectivement. Il existe enfin une congruence entre la distribution des fibres grimpantes et cette segmentation moléculaire par la Zébrine II. Cette ségrégation biochimique du cortex cérébelleux offrirait, à tout le moins, des informations positionnelles à partir d'une « cartographie ontogénétique » secondairement transformée en « cartographie moléculaire », pour guider des groupes distincts de fibres moussues et grimpantes vers leurs cibles, et former ainsi des modules fonctionnels spécifiques. Les frontières entre zones fonctionnelles, comme entre vermis et hémisphères, pourraient être le siège d'un processus apoptotique des cellules de Purkinje.

## **Maturation des interneurons de la couche granulaire et de la couche moléculaire**

Les précurseurs Ptf1-a+ de ces interneurons quittent la zone ventriculaire et gagnent la substance blanche présomptive (migration interstitielle)



[20]. Ils s'y divisent, y séjournent pendant plusieurs jours y compris après leur dernière mitose et deviennent Pax-2 positifs. Il convient de signaler que la substance blanche renferme aussi des précurseurs des astrocytes probablement issues des cellules Ptf1-a+, Glap+, comme les interneurons, et des oligodendrocytes provenant de progéniteurs Olig+. Oligodendrocytes et astrocytes partagent également un progéniteur commun Ascl1+ (*archaete-scute complex homolog 1* inhibant la différenciation cellulaire) [21]. Puis, les futurs interneurons reprennent leur migration, indépendante de la glie, de manière radiaire ou tangentielle, et commencent leur processus de différenciation. Les futures cellules de Golgi s'arrêtent dans les couches granulaire et ganglionnaire, respectivement, où de probables signaux environnementaux déterminent leur phénotype final. La migration puis la survie et le placement précis des interneurons de la couche moléculaire semblent impliquer les grains et des molécules comme la Nétrine 1. Ils se disposent enfin par strates successives, de la profondeur vers la périphérie, au-dessus de la couche des cellules de Purkinje et entre les fibres parallèles. Ils adoptent alors peu à peu leur morphologie adulte. Le développement de leurs dendrites nécessite les fibres parallèles, la présence de facteurs neurotrophiques comme le BDNF et l'activation synaptique. Les cellules à paniers apparaissent plus précocement que les cellules stellaires. Au moins trois éléments influencent le phénotype paniers versus stellaire : une adhésivité sélective des cellules de Purkinje par un gradient somato-axonal de neurofascine, l'action de la cycline D2 nécessaire au développement des cellules stellaires et l'interaction moléculaire par CHL1 de l'axone de la future cellule stellaire avec les cellules de Bergmann pour le guider vers les cellules de Purkinje. Les précurseurs des interneurons inhibiteurs conservent donc tardivement leur multipotence avant d'acquiescer irrémédiablement leur phénotype définitif sous l'action à la fois de déterminations génétiques internes et de facteurs environnementaux inducteurs.

Les cellules de Lugaro et en candélabres dérivent de la zone ventriculaire, et les dernières apparaissent chez la souris à la naissance.

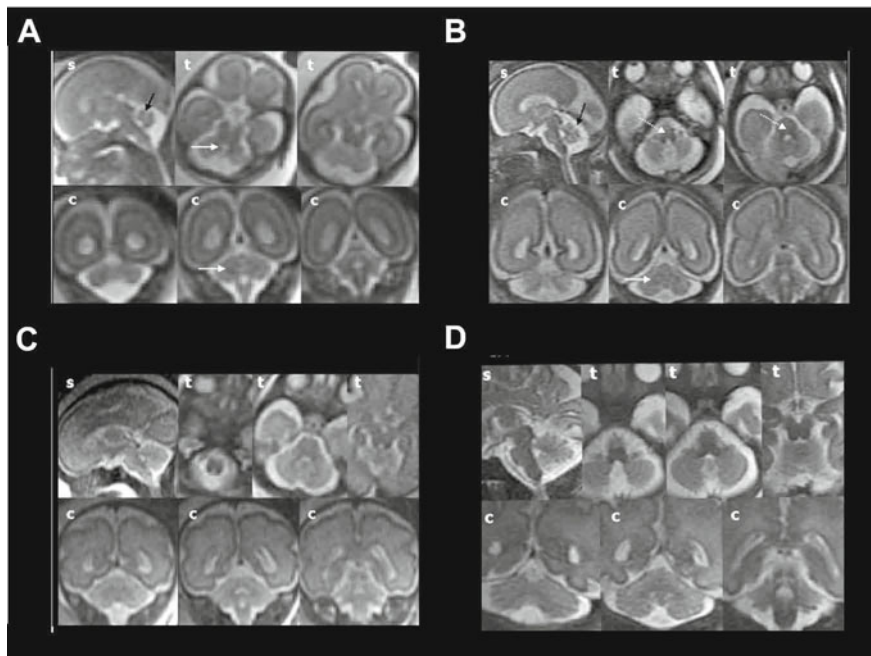
---

## Développement du cervelet fœtal humain

L'échographie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de suivre le développement morphologique du cervelet fœtal et de procéder à des mesures morphométriques [22, 23]. De plus, l'IRM peut visualiser la myélinisation des faisceaux cérébelleux, l'architecture du système cérébelleux et sa maturation fonctionnelle en utilisant la connectivité fonctionnelle de repos.

À partir de la 21<sup>e</sup> semaine de gestation, le tronc cérébral, le IV<sup>e</sup> ventricule et le cervelet, avec son vermis et ses deux hémisphères, sont aisément reconnaissables. Les noyaux cérébelleux profonds et la fissure paravermienne semblent aussi observables en IRM à cette période (fig. 4). La fissure primaire au niveau vermien et la foliation vermienne peuvent être détectées dès la 24<sup>e</sup> semaine, la foliation hémisphérique se développant quelques semaines

plus tard. Les autres fissures apparaissent entre les 30<sup>e</sup> et 32<sup>e</sup> semaines. La myélinisation du cervelet et des pédoncules cérébelleux peut être objectivée après la 32<sup>e</sup> semaine. Le volume cérébelleux s'accroît massivement, d'un facteur 7, entre la 20<sup>e</sup> et 31<sup>e</sup> semaines.



**Fig. 4** – Imagerie par résonance magnétique de l'encéphale fœtal à différents stades de développements : **A.** 21 semaines GA : noyau dentelé présomptif (flèche). **B.** 24 semaines GA : fissure primaire (flèche noire), pont (flèche pointillée en blanc) et noyau dentelé (flèche en blanc). **C.** 28 semaines GA. **D.** 34 semaines GA. c, coronal ; s, sagittal ; t, transverse (Triulzi F, Parazzini C, Righini A (2005) Magnetic resonance of fetal cerebellar development. *Cerebellum* 5: 199-205. © Springer Science+Business Media B.V, avec aimable autorisation.)

## Références

1. Altman J, Bayer SA (1997) Development of the cerebellar system in relation to its evolution, structure and function. CRC Press, Boca Raton
2. Sidman RL, Rakic P (1973) Neuronal migration with special reference to developing human brain: a review. *Brain Res* 62: 1-35
3. Sotelo C (2004) Cellular and genetic regulation of the development of the cerebellar system. *Prog Neurobiol* 72: 295-339
4. Garel C, Fallet-Bianco C, Guibaud L (2011) The fetal cerebellum: Development and common malformations. *J Child Neurol* 26: 1483-92
5. Barkovitch AJ, Millen KJ, Dobyns WB (2009) A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations. *Brain* 132: 3199-230
6. Hashimoto M, Hibi M (2012) Development and evolution of cerebellar neural circuits. *Develop Growth Differ* 54: 373-89



7. Fink AJ, Englund C, Daz RAM *et al.* (2006) Development of the deep cerebellar nuclei: Transcription factors and cell migration from the rhombic lip. *J Neurosci* 26: 3066-76
8. Vaillant C, Monard D (2009) SHH pathway and cerebellar development. *Cerebellum* 8: 291-301
9. Komuro H, Yacubova E (2003) Recent advances in cerebellar granule cell migration. *Cell Mol Life Sci* 60: 1084-98
10. Chédotal A (2010) Should I stay or should I go? Becoming a granule cell. *TINS* 33-4: 163-72
11. Kim PM, Aizawa H, Kim PX *et al.* (2005) Serine racemase: activation by glutamate neurotransmission via glutamate receptor interacting protein and mediation of neuronal migration. *PNAS* 102: 2105-10
12. Kumada T, Komuro H (2004) Completion of neuronal migration regulated by loss of  $Ca^{2+}$ . *PNAS* 101: 8479-84
13. Englund C, Kowalczyk T, Daz RAM *et al.* (2006) Unipolar brush cells of the cerebellum are produced in the rhombic lip and migrate through developing white matter. *J Neurosci* 26: 9184-95
14. Sorelo C, Dusart I (2009) Intrinsic versus extrinsic determinants during the development of Purkinje cell dendrites. *Neurosci* 162: 589-600
15. Watanabe M, Kano M (2011) Climbing fiber synapse elimination in cerebellar Purkinje cells. *Europ J Neurosci* 34: 1697-710
16. Crepel F (1972) Maturation of the cerebellar Purkinje cells. I. Postnatal evolution of the Purkinje cell spontaneous firing in the rat. *Exp Brain Res* 14: 463-71
17. McKay BE, Turner RW (2005) Physiological and morphological development of the rat cerebellar Purkinje cell. *J Physiol* 567-3: 829-50
18. Anderson GW (2008) Thyroid hormone and cerebellar development. *Cerebellum* 60-74
19. Redies C, Neudert F, Lin J (2011) Cadherins in cerebellar development: translation of embryonic patterning into mature functional compartmentalization. *Cerebellum* 10: 393-408
20. Leto K, Rolando C, Rossi F (2012) The genesis of cerebellar GABAergic neurons: fate potential and specification mechanisms. *Front Neuroanat* 6: 1-9
21. Reeber SL, O'Donovan KJ (2012) Tracking cell lineage and fate into cerebellar circuits. *Cerebellum* 11: 829-32
22. Scott JA, Hamzelou KS, Rajagopalan V *et al.* (2011) 3D morphometric analysis of human fetal cerebellar development. *Cerebellum* 11: 761-70
23. Triulzi F, Parazzini C, Righini A (2005) Magnetic resonance of fetal cerebellar development. *Cerebellum* 5: 199-205

## Morphologie macroscopique

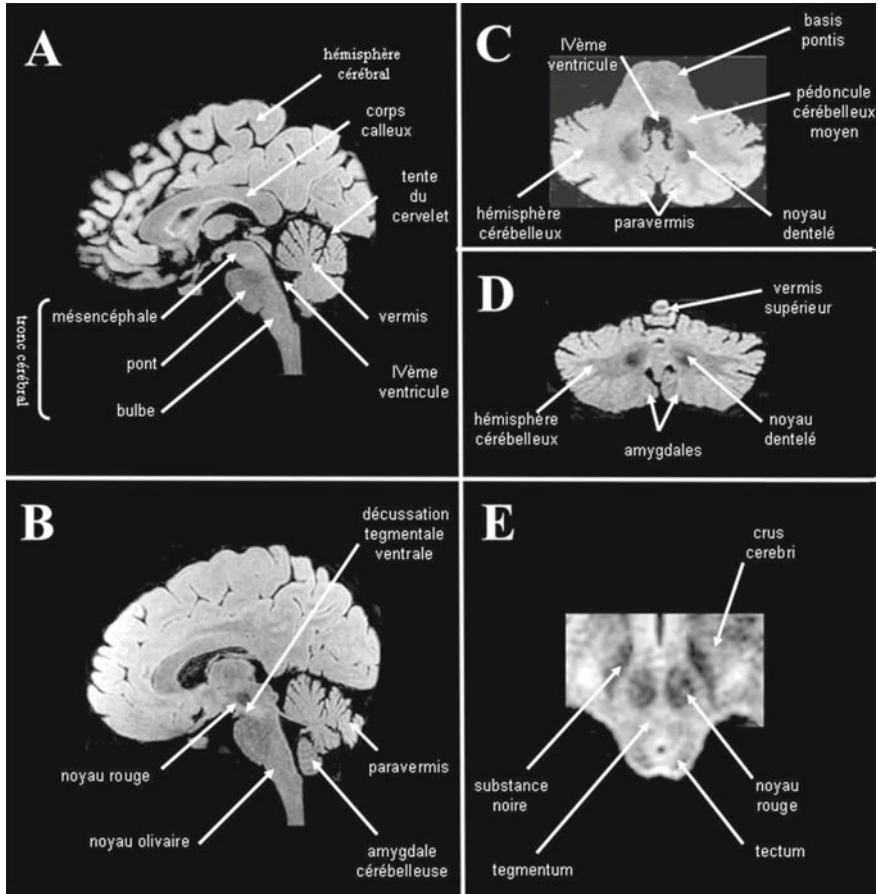
Le cervelet se situe dans la fosse crânienne postérieure, en arrière du tronc cérébral et sous le lobe occipital dont il se trouve séparé par la tente du cervelet (fig. 1). Il possède une face ventrale (antérieure), rostro-dorsale (supérieure) et caudo-dorsale (inférieure) (fig. 2). La surface cérébelleuse apparaît déprimée par des sillons transverses, de profondeur variable, qui définissent des lobes, lobules et folia, et par deux sillons longitudinaux qui délimitent sagittalement le vermis encadré en dehors par les hémisphères latéraux [1-3].

Les sillons transverses subdivisent vermis et hémisphères en dix lobules numérotés de I à X (tableaux I et II) [4]. Le lobe antérieur comprend les lobules de I à V, alors que le lobe postérieur, le plus développé chez l'humain, regroupe les lobules de VI à IX. La fissure primaire sépare ces deux lobes. Le lobule X correspond au lobe flocculo-nodulaire.

Les trois lobes étant apparus successivement au cours de la phylogenèse, il est habituel de renommer le lobe flocculo-nodulaire en archicervelet (poissons), le lobe antérieur en paléocervelet (amphibiens et surtout reptiles) et lobe postérieur en néocervelet (mammifères et surtout primates) (fig. 2D).

Le cervelet se rattache au tronc cérébral par trois pédoncules à droite et à gauche. Les pédoncules cérébelleux inférieurs prolongent le corps restiforme bulbaire. Les pédoncules cérébelleux moyens (brachium pontis) sont issus de la protubérance et bordent le IV<sup>e</sup> ventricule (fig. 3). Les pédoncules cérébelleux supérieurs (brachium conjunctivum) se dirigent vers le tegmentum mésencéphalique sous la lame quadrijumelle. Les voiles médullaires inférieur et supérieur, qui ferment en arrière le IV<sup>e</sup> ventricule, s'insèrent sur le bord interne des pédoncules cérébelleux inférieurs jusqu'au nodulus, et des pédoncules cérébelleux supérieurs jusqu'à la lingula, respectivement.

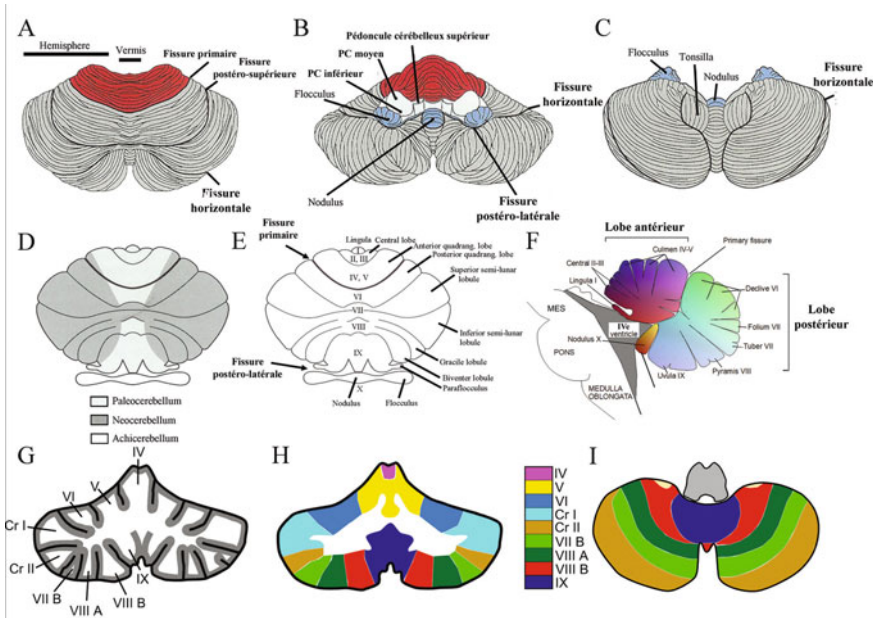
Le cervelet se compose d'une substance grise périphérique (un cortex composé de trois couches), d'une substance blanche centrale et d'un ensemble de noyaux profonds pairs et symétriques. Dans la profondeur du vermis, sont localisés de chaque côté les noyaux fastigiaux. Dans les régions hémisphériques attenantes au vermis, aussi appelées paravermis, se trouvent les noyaux emboliforme (ou interposé antérieur) et globuleux (ou interposé postérieur), tandis que, dans les régions hémisphériques latérales, se situent les volumineux noyaux dentelés (figs 1, 3 et 4). Le noyau vestibulaire latéral de Deiters est souvent considéré comme un noyau cérébelleux.



**Fig. 1** – Le cervelet humain en imagerie par résonance magnétique en séquence FLAIR. **A.** Coupe sagittale passant par le tronc cérébral, le cervelet et le cerveau. **B.** Coupe parasagittale passant par le tronc cérébral et le cerveau, montrant le noyau rouge au sein du mésencéphale, la décussation tegmentale ventrale à son pôle caudal où croisent les pédoncules cérébelleux supérieurs, et l'emplacement du noyau olivaire principal dans la région ventrale du bulbe. **C.** Coupe axiale passant par le pont, les pédoncules cérébelleux moyens et le cervelet. **D.** Coupe coronale passant par le cervelet et montrant les deux noyaux dentelés. **E.** Coupe axiale passant par le mésencéphale montrant en particulier les deux noyaux rouges.

## Cortex cérébelleux

Le cortex cérébelleux présente une grande homogénéité cyto-architecturale et structurale, même si des différences de densités et de répartitions cellulaires se rencontrent ici ou là. Il comporte trois couches : la couche moléculaire, la plus superficielle immédiatement au contact de la pie-mère, la couche ganglionnaire intermédiaire (ou couche des cellules de Purkinje) et, la plus interne, la couche granulaire [2, 5-7] (fig. 5).



**Fig. 2** – Le cervelet humain. **A.** Vue supérieure : le lobe antérieur est coloré en rouge. **B.** Vue antérieure : le lobe flocculo-nodulaire est coloré en bleu. **C.** Vue inférieure. **D.** Projection plane du cervelet montrant ses subdivisions longitudinales en paléocervelet (médian), néocervelet (latéral) et archicervelet (lobe flocculo-nodulaire). **E.** Lobulation cérébelleuse. **F.** Segmentation du vermis cérébelleux dans le plan parasagittal. **G-I.** Segmentation anatomique du cervelet (de Grimaldi G, Manto M (2012) Topography of cerebellar deficits in humans. Cerebellum 11: 336-51 ; © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).

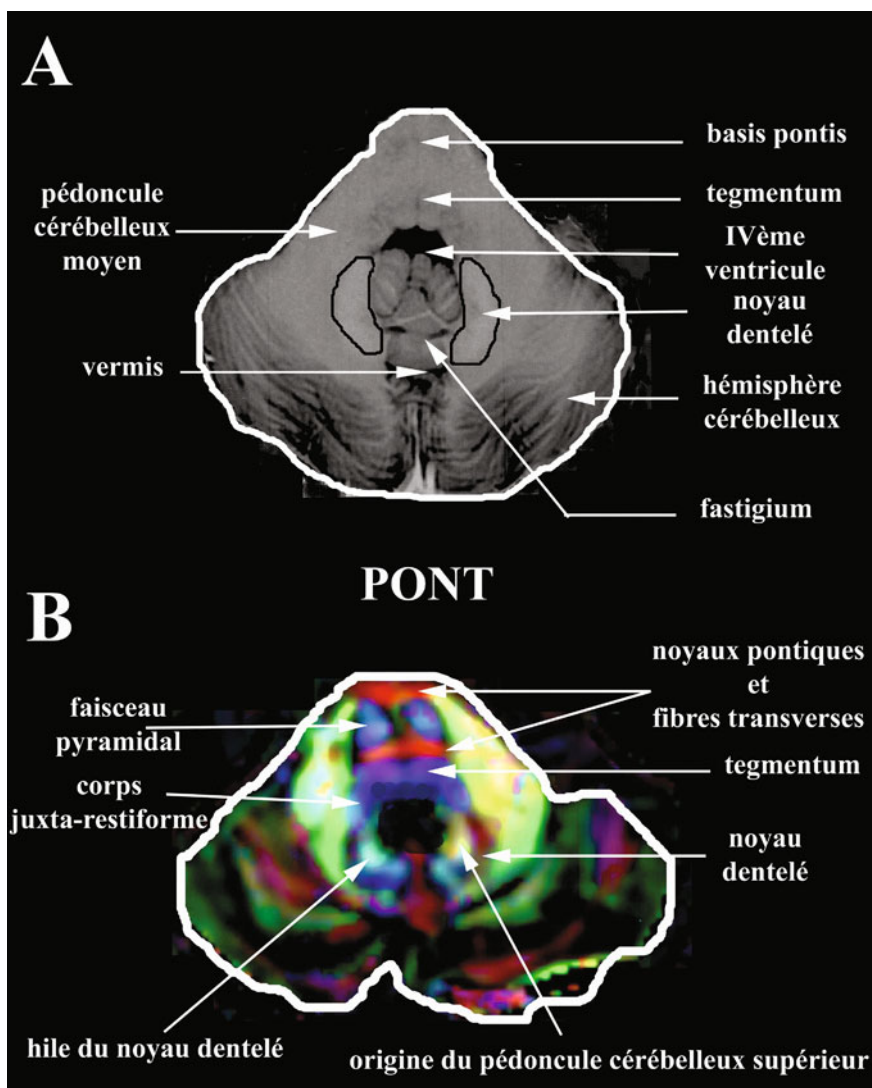
**Tableau I** – Nomenclature de la lobulation cérébelleuse (selon Schmahmann JD, Doyon J, Toga A, et al. (2000) MRI atlas of the human cerebellum. Academic Press, San Diego).

Lobule n°	I, II	III	IV	V	VI	VIIA	VIIIB	VIIIA	VIIIB	IX	X
Vermis	<i>Lingula: lobule I</i>	<i>Lobules II,III</i>	<i>culmen</i>	<i>declive</i>	<i>folium/tuber</i>	<i>tuber</i>	<i>pyramis</i>	<i>uvula</i>	<i>nodule</i>		
Hémisphères	<i>vinculum ligulae</i>	<i>lobus centralis</i>	<i>lobus quadrangularis</i>		<i>Crus I lobus semilunaris superior</i>	<i>Crus II lobus semilunaris inferior</i>	<i>biventer</i>	<i>tonsilla</i>	<i>flocculus</i>		

**Tableau II** – Nomenclature des fissures interlobulaires (selon Schmahmann JD, Doyon J, Toga A, et al. (2000) MRI atlas of the human cerebellum. Academic Press, San Diego).

Lobules	I, II/ III	IV/V	V/VI	VI/crus I*	Crus I/ crus II*	Crus II/ VIIIB	VIIIB/VIIIA	VIIIA/ IVIIIB	VIIIB/IX	IX/X
Fissures	pré-centrale	intra-culminée	primaire	postéro-supérieure	horizontale	ansopara-médiane	pré-pyramidale/pré-biventer	intra-biventer	secondaire	postéro-latérale

\* crus I et II au niveau hémisphérique correspondent à VIIAf et VIIAt respectivement.

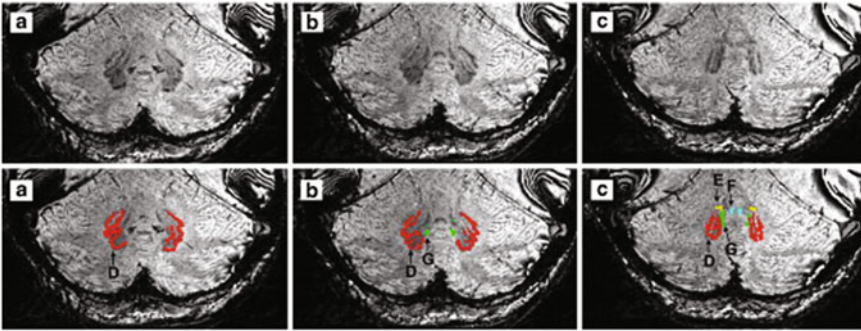


**Fig. 3** – Coupes axiales au même niveau du pont et du cervelet en imagerie par résonance magnétique en pondération T1 (**A**) et en tenseur de diffusion (**B**). **B**. Les couleurs codent la direction moyenne des fibres (axones) : latéro-latérale (rouge), verticale (bleu) et antéro-postérieure (vert). Les fibres transverses issues des noyaux pontiques situés dans le basis pontis se collectent pour former les pédoncules cérébelleux moyens controlatéraux.

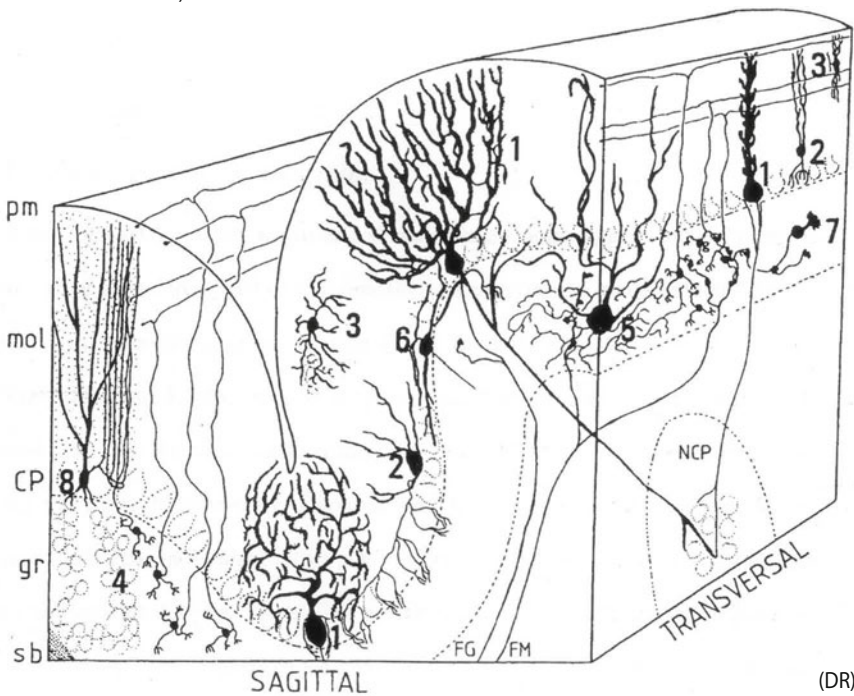
## Couche granulaire

La couche granulaire se compose de petits neurones appelés **grains** (environ  $5.10^{10}$  chez l'homme [8]), et de deux catégories d'interneurones GABAergiques voire glycinergiques : les **cellules de Golgi** (environ  $5.10^6$ ), dont on dénombre cinq sous-types, et les **cellules de Lugaro** (fig. 6). Les grains qui occupent toute l'épaisseur de la couche granulaire (fig. 6A), entrent en contact synaptique, par l'extrémité de leur dendrites, avec les terminaisons



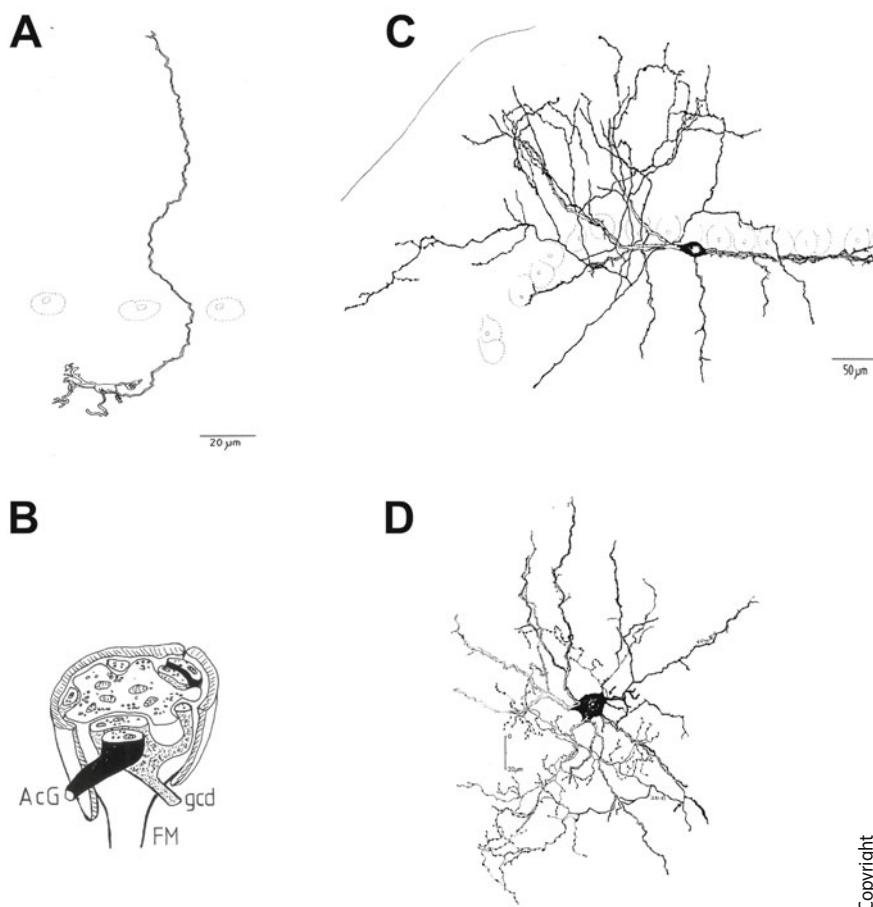


**Fig. 4** – Coupe coronale de cervelet en imagerie par résonance magnétique à très haut champ (7 Teslas) montrant les noyaux cérébelleux profonds sur l'image native sans (en haut) et avec contourage (en bas). Les coupes sont situées d'avant en arrière (de a à c) (de Küper M, Thürling M, Madewald S, Ladd ME, Timmann D (2012) Structural and functional magnetic resonance imaging of the human cerebellar nuclei. *Cerebellum* 11: 314-24 ; © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).



**Fig. 5** – Organisation cytoarchitectonique du cervelet. Le cortex cérébelleux situé entre la pie-mère (pm) et la substance blanche (sb), se compose de la couche moléculaire (mol), de la couche des cellules de Purkinje (CP) et de la couche granulaire interne (gr). Il renferme huit types neuronaux distincts : (1) les cellules de Purkinje, (2) les cellules à paniers (*basket cell*), (3) les cellules stellaires (*stellate cell*), (4) les cellules granulaires, (5) les cellules de Golgi, (6) les cellules de Lugaro, (7) les cellules à brosse unipolaires (*unipolar brush cell*), et (8) les cellules en candélabre. Les fibres moussues (FM) et les fibres grimpantes (FG) constituent les deux principales afférences du cortex cérébelleux dont l'unique voie de sortie correspond à l'axone des cellules de Purkinje, lequel se termine sur les noyaux cérébelleux profonds (NCP). Les afférences aminergiques ne sont pas illustrées. Les efférences du cervelet sont exclusivement issues de ces NCP (d'après [6]).

renflées des fibres moussues, appelées rosettes, et des axones des cellules de Golgi au sein de **glomérules** (fig. 6B). Les grains émettent un axone ascendant qui traverse les couches sus-jacentes, et se divise en deux branches, appelées fibres parallèles, de direction opposée et parallèle au grand axe foliaire. Chez le rat, l'axone ascendant donne 135 synapses par mm sur son trajet avec les cellules de Purkinje, alors que les fibres parallèles ne donnent que 2.24 synapses par mm.



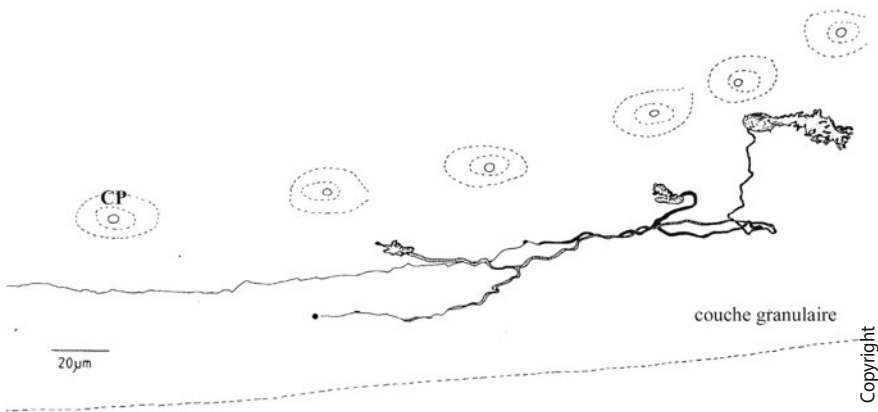
**Fig. 6** – Couche granulaire. **A.** Grains avec son axone ascendant dans la couche moléculaire. **B.** Glomérule : synapses entre dendrite des grains (gcd), rosette terminale des fibres moussues (FM) et axone des cellules de Golgi (AcG), entourées par un revêtement astrocytaire. **C.** Cellule de Lugaro (interneurone inhibiteur) située sous le soma des cellules de Purkinje. **D.** Cellule de Golgi (interneurone inhibiteur). Le noyau des cellules de Purkinje est figuré avec son centriole en pointillés. (Remerciements aux docteurs H. Axelrad et J. Lainé).

Les cellules de Lugaro, d'aspect fusiforme et orientées paraggitalement, se disposent au sommet de la couche sous les cellules de Purkinje dont elles reçoivent des collatérales récurrentes en plus de leurs afférences sérotoninergiques, et issues des cellules à paniers [7]. Elles émettent un axone GABAergique/glycinergique qui gagne la couche moléculaire basse, immédiatement

sus-jacente, pour se connecter aux cellules de Golgi hautes ( $\geq 1 : 100$ ) dont les dendrites débordent dans les couches supérieures, ainsi qu'aux cellules stellaires et à paniers. Un sous-groupe de cellules de Lugaro a été récemment identifié, les **cellules globulaires** (CGI), présentes sur toute la hauteur de la couche, avec un petit soma et à l'origine d'axones se terminant par un plexus ramifié de branches ascendantes dans la couche moléculaire [9]. Les CGI GABAergiques se mêlent aux petites cellules de Golgi situées au sommet de la couche granulaire immédiatement sous les cellules de Purkinje. Elles sont activées par les fibres moussues et les afférences sérotoninergiques, et inhibées par les récurrentes des cellules de Purkinje. Les CGI participent donc à une boucle de rétrocontrôle positif sur les cellules de Purkinje en inhibant directement les interneurons de la couche moléculaire, et les cellules de Golgi.

Les cellules de Lugaro représentent plus du tiers des interneurons de la couche granulaire. *In vitro*, la stimulation des cellules de Lugaro par la sérotonine induit une inhibition des cellules de Golgi.

Un type particulier de neurones glutamatergiques, les **cellules à brosse unipolaire** (CBU ; fig. 7), ne s'observent que dans le cervelet vestibulaire (lobe flocculo-nodulaire et le vermis) et les noyaux cochléaires [10]. Ces cellules se caractérisent par un procès dendritique polaire, rarement deux, épais et constitué par l'enchevêtrement de longs dendrioïles. De ces dendrites saillent des protrusions myceliformes vers un ou deux glomérules où elles font synapses avec les fibres moussues (vestibulaires) et les cellules de Golgi. Leur axone par ses collatérales terminales stimulerait les grains et les cellules de Golgi. Les CBU amplifieraient le signal des grains.



**Fig. 7** – Cellule unipolaire à brosse au sein de la couche granulaire du vestibulo-cervelet. cP, cellule de Purkinje (soma). Remerciements aux Dr H. Axelrad et J. Lainé.

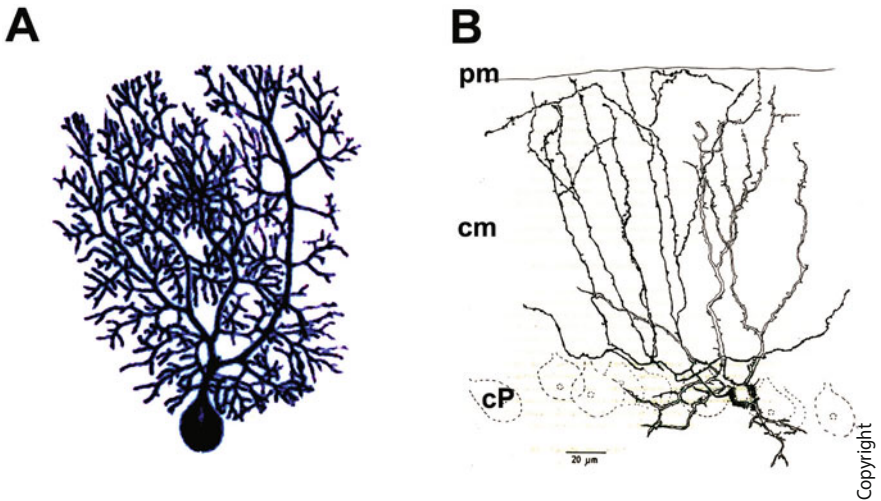
## Couche des cellules de Purkinje

Cette couche monostratifiée est constituée par la juxtaposition des corps cellulaires de neurones, les **cellules de Purkinje** (environ  $15.10^6$ ) (fig. 8A), dont l'axone descendant, myélinisé, et GABAergique (et taurinergique),



forme la seule voie de sortie du cortex cérébelleux, en se connectant aux neurones des noyaux cérébelleux dits profonds. Large de 15 à 30  $\mu\text{m}$ , leur soma piriforme est coiffé à son pôle supérieur par une arborescence dendritique profuse, étendue sur toute la hauteur de la couche moléculaire, d'aspect aplati et orienté dans le plan parasagittal. Tous les arbres dendritiques respectent une stricte coplanarité avec, parfois, quelques recouvrements entre eux. Le tronc dendritique bifurque successivement jusqu'à l'ordre 6 ou 7. Lisse jusqu'à l'ordre 3, l'arbre dendritique se charge alors d'épines dendritiques. Par ailleurs, les cellules de Purkinje donnent des collatérales récurrentes qui peuvent parcourir des distances importantes au sein des folia voire croiser la ligne médiane pour contacter d'autres cellules de Purkinje ou des interneurons de la couche moléculaire.

Récemment, ont été décrits des interneurons probablement GABAérgiques/glycinérgiques, les **cellules en candélabre** (fig. 8B), dont les corps cellulaires s'intercalent entre ceux des cellules de Purkinje, et dont l'arbre dendritique occupe parasagittalement toute la hauteur de la couche moléculaire tandis que des dendrioles descendent dans la couche granulaire [11]. Leur axone serpente horizontalement, et abandonne des collatérales verticales, parasagittales, perlées ou appendiculées dans la couche sus-jacente.

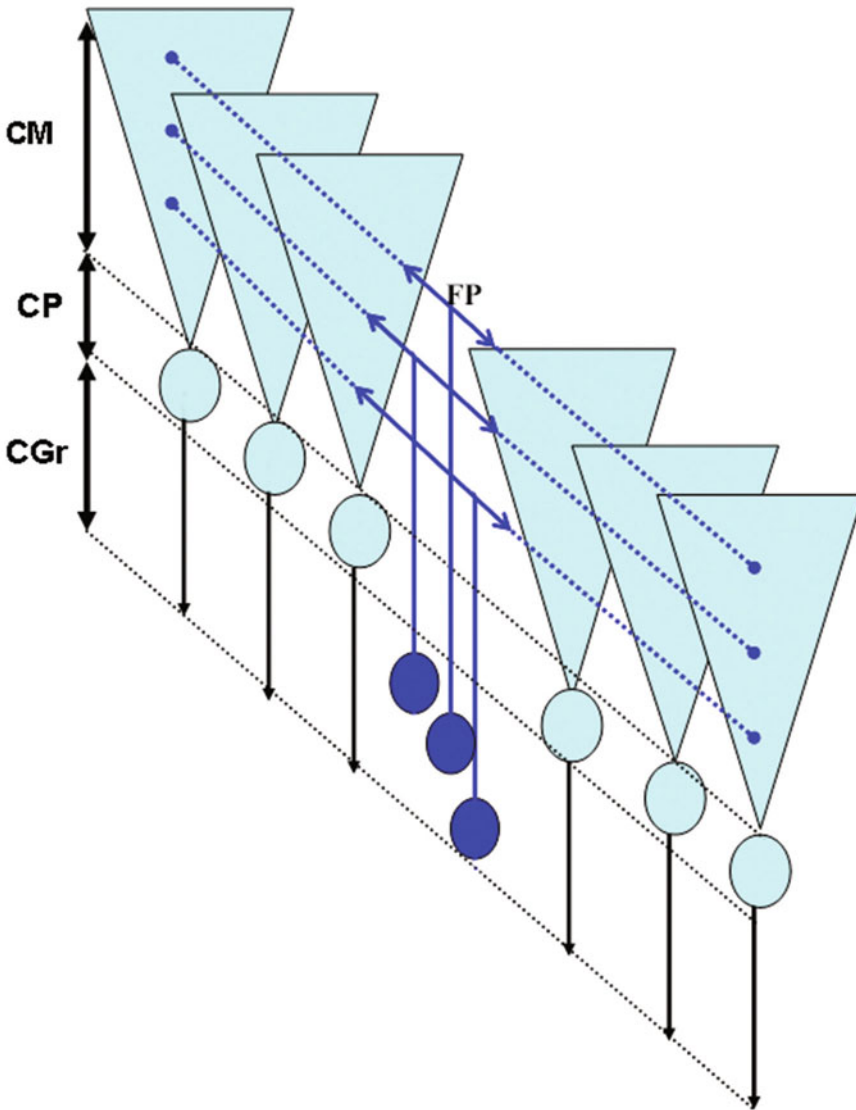


**Fig. 8** – Couche des cellules de Purkinje. **A.** Cellule de Purkinje. **B.** Cellule en candélabre (interneurone inhibiteur). cm, couche moléculaire ; cP, couche des cellules de Purkinje dont le soma est représenté ; pm, pie-mère. Remerciements aux Dr H. Axelrad et J. Lainé.

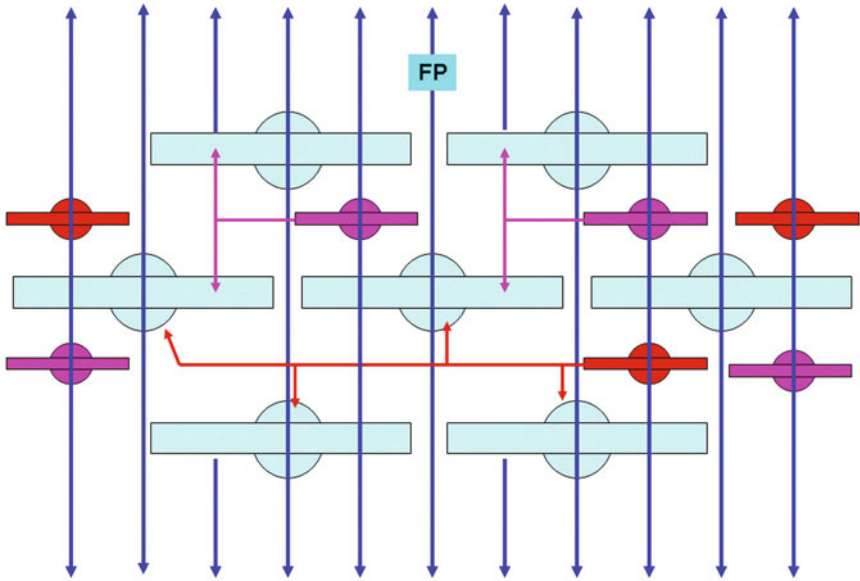
## Couche moléculaire

Cette couche, épaisse de 310 à 400  $\mu\text{m}$  chez l'homme, renferme essentiellement les arbres dendritiques des cellules de Purkinje, plus ou moins enchevêtrés et répartis en rangées longitudinales. Ils sont traversés par les **fibres parallèles** (environ  $4 \cdot 10^5$ ) qui y abandonnent des synapses en passant (environ  $1.75 \times 10^5$  par cellule de Purkinje à raison d'une à deux synapses

par fibre parallèle) (figs 9 et 10), tandis que les **fibres grimpantes** entourent les troncs lisses en réalisant environ 300 synapses [12]. Signalons que l'activation simultanée d'une cinquantaine de synapses entre une cellule de Purkinje et des fibres parallèles est requise pour causer l'émission d'un potentiel d'action simple. D'autres arbres dendritiques s'y retrouvent aussi, dans la partie basse de la couche, ceux des cellules de Golgi et des cellules de Lugaro [3, 6, 7]. La couche moléculaire contient deux grands types d'interneurones



**Fig. 9** – Schéma représentant en perspective l'alignement des arborescences dendritiques des cellules de Purkinje (CP) au sein de la couche moléculaire (CM) et selon le grand axe foliaire, ainsi que leur relation avec les fibres parallèles (FP) des grains (en bleu) de la couche granulaire (cGr). Les fibres parallèles traversent perpendiculairement ces dendrites et y font synapses en passant.

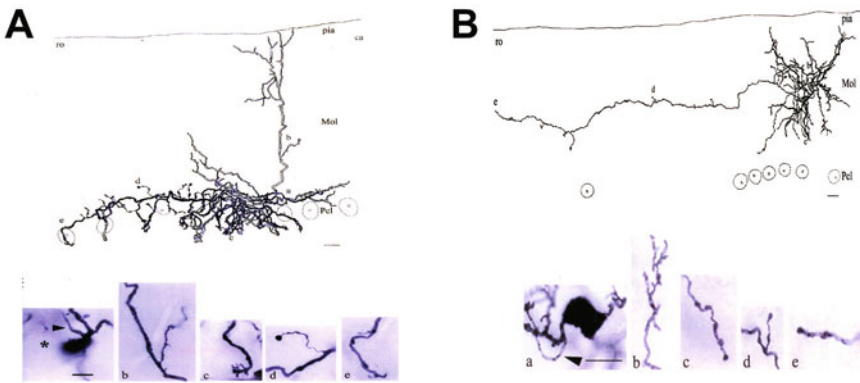


**Fig. 10** – Schéma représentant en vue dorsale les cellules de Purkinje (en vert) dont les arborescences dendritiques sont traversées perpendiculairement par les fibres parallèles (FP ; flèches en bleu). Les interneurones de la couche moléculaire : cellule stellaires (en violet) et cellules à paniers (en rouge), émettent un axone à direction longitudinale pour inhiber les cellules de Purkinje.

GABAergiques : les cellules à paniers (environ  $3.10^7$ ) et les cellules stellaires (environ  $8.10^7$ ) (fig. 11). Les **cellules à paniers** se situent dans le tiers inférieur de la couche moléculaire. Leurs dendrites s'épanouissent en « éventail » sur toute la hauteur de la couche selon une orientation parasagittale. Leur axone adopte un trajet horizontal au-dessus du soma des cellules de Purkinje, vers lesquelles il envoie deux types de collatérales : les fibres perlées et les collatérales descendantes à paniers. Ces dernières entourent le soma puis le cône d'émergence de l'axone des cellules de Purkinje par un ou plusieurs pinceaux. Ces pinceaux par effet de champs peuvent inhiber l'activation électrique du segment initial [13].

Les **cellules stellaires** se distribuent dans les deux tiers supérieurs de la couche moléculaire, où leur arbre dendritique se dispose de manière radiaire autour du soma et parasagittalement. Leur axone donne de nombreuses collatérales perlées ascendantes et descendantes vers les troncs dendritiques des cellules de Purkinje. Certains de ces interneurones émettent quelques collatérales à paniers.

Ces deux types d'interneurones peuvent être associés entre eux par des jonctions communicantes ou des synapses GABAergiques, formant ainsi un véritable réseau. Leurs principales afférences sont représentées par les fibres transverses et les fibres grimpantes. Ils exercent en retour un contrôle inhibiteur sur les entrées et les sorties des cellules de Purkinje pour les cellules stellaires et les cellules à paniers, respectivement.



**Fig. 11** – Interneurones inhibiteurs de la couche moléculaire. **A.** Cellules à paniers au sein du tiers inférieur de la couche moléculaire (Mol). a. soma. b. dendrites avec des épines. c. terminaison axonale en pinceau autour du cône d'émergence de l'axone des cellules de Purkinje (Pcl). d. collatérale axonale sous forme de fibre perlée. e. collatérale perlée présentant un pinceau terminal. **B.** Cellule stellaire dans les deux tiers supérieurs de la couche moléculaire. a. soma avec l'axone naissant d'une dendrite (flèche). b. dendrite. c. collatérale axonale descendante et perlée. d. collatérale axonale ascendante perlée. e. terminaison axonale.

## Noyaux cérébelleux dits profonds

Ce sont des amas cellulaires pairs et symétriques, situés en arrière du toit du quatrième ventricule et des noyaux vestibulaires, et, plus ou moins séparés les uns des autres, par des ensembles de fibres [2, 14]. De dedans en dehors, on distingue le **noyau fastigial**, les **noyaux emboliforme** (interposé antérieur) et **globuleux** (interposé postérieur), et, le plus volumineux, le **noyau dentelé** (fig. 4). Cependant, les noyaux emboliforme et dentelé sont en continuité l'un de l'autre.

Macroscopiquement, le noyau dentelé possède une morphologie ellipsoïdale, oblongue et fortement plissée avec une région hilare interne par laquelle s'échappe la majorité de ses efférences (figs 1 et 4). Il présente une région caudo-latérale parvocellulaire et une région ventromédiale magnocellulaire. Le noyau dentelé se compose d'environ  $7.45 \times 10^5$  cellules comprenant différentes catégories de neurones de projection et d'interneurones. En fonction de critères histologiques et de la nature de leurs neurotransmetteurs, sont distingués des neurones glutamatergiques, GABAergiques et glycinergiques, ainsi que des interneurones GABAergiques et mixtes GABA/glycinergiques [15]. En particulier, les neurones de projection GABAergiques se projettent sur l'olive bulbaire, et les neurones glycinergiques participent à des voies nucléo-corticales et fastigio-vestibulaires. De manière générale, les neurones de projection font synapses avec les collatérales des fibres glutamatergiques moussues, bilatéralement, et des fibres grimpantes controlatéralement (pour 90 % de ces dernières et majoritairement avec la région ventrale du noyau dentelé en relation avec le flocculus), ainsi qu'avec les axones GABAergiques des cellules de Purkinje et avec les interneurones locaux. Les axones des cel-

lules de Purkinje s'arborescent de façon conique au sein du noyau dentelé, en entrant en contact avec le soma ou, dans une moindre mesure, les dendrites de plusieurs dizaines de neurones. En d'autres termes, une cellule de Purkinje diverge sur plusieurs neurones nucléaires différents, et plusieurs cellules de Purkinje convergent sur un même neurone nucléaire. Il a aussi été démontré qu'une même cellule de Purkinje pouvait contacter des catégories différentes de neurones nucléaires, par exemple, à la fois des neurones de projection et des neurones nucléo-olivaires. Enfin, l'axone d'un neurone de projection peut se connecter à plusieurs cibles distinctes.

---

## Olive bulbaire

Située dans la région ventrorostrale du bulbe (fig. 1B), de chaque côté, elle inclut le **noyau principal** et les **petits noyaux olivaires accessoires médian et dorsal** [2]. Le noyau principal est formé par deux lamelles ventrale et dorsale, en forme de sac plissé convexe ventralement et ouvert en dedans et en arrière par un hile. Ces noyaux renferment, d'une part, des neurones de projections glutamatergiques dont les axones gagneront le cervelet et y définiront les fibres grimpantes, et, d'autre part, des interneurons GABAergiques. Les neurones de projection entretiennent des synapses axo-dendritiques avec leurs principales afférences, et des synapses dendro-dendritiques entre eux par des jonctions communicantes modulées par des connexions GABAergiques issues des noyaux cérébelleux profonds. Une fibre grimpanse se termine au contact des troncs dendritiques primaire et secondaire d'environ quinze cellules de Purkinje, disposées parasagittalement et chacune d'entre elles n'étant innervée que par une seule fibre grimpanse.

---

## Noyaux rouges

Ils sont enfouis de chaque côté dans la région ventrale du tegmentum mésencéphalique (figs 1B et 1D). Le noyau rouge comprend deux régions : une région ventrocaudale dite magnocellulaire, peu développée chez l'humain, et, surtout, une région dorsorostrale dite parvocellulaire [16-18]. Ce noyau est occupé par des neurones multipolaires de taille moyenne et de petits interneurons, ainsi que par des axones du nerf oculo-moteur commun (troisième paire crânienne) et du faisceau habénulo-interpédonculaire qui le traversent. Outre ses afférences cérébelleuses issues des noyaux dentelés et interposés contro-latéraux via le pédoncule cérébelleux supérieur, il se connecte avec le cortex cérébral (moteur BA 4, prémoteur latéral et médial BA 6, préfrontal oculo-moteur BA 8 et cingulaire BA 23/24), les connexions striato-rubrales étant encore discutées, et se projette sur le noyau principal de l'olive bulbaire par le faisceau tegmental central. Il est habituel de décrire le faisceau rubro-spinal qui naît de la région magnocellulaire, décusse au

niveau tegmental (décussation de Forel) et se termine sur les interneurons des lames V, VI et VII de Rexed de la substance grise de la moelle épinière contrôlant la musculature proximo-distale, ainsi que le faisceau rubro-bulbo-spinal. Néanmoins, ces faisceaux, importants chez les primates, demeurent vestigiaux chez l'humain quand ils sont présents.

---

## Organisation en microzones

Le cortex cérébelleux peut être subdivisé en microzones parasagittales en fonction des projections olivo-corticales et cérébello-nucléaires (au moins chez le rongeur). Ainsi, le cervelet comprend successivement, de dedans en dehors, les micro-zones : vermiennes A et B, paravermiennes C1, C2 et C3, et latérales D0, D1 et D2 [19] (fig. 12). Un neurone nucléaire reçoit des projections de la cellule de Purkinje en relation avec la fibre grimpante qui lui a envoyé préalablement une collatérale. Cette boucle intracérébelleuse définit un module fonctionnel élémentaire appelé microzone (fig. 13). La microzone et ses interconnexions avec l'olive bulbaire forment alors un microcomplexe. Cependant, certaines projections nucléo-olivaires atteignent d'autres microzones. Les fibres moussues peuvent diverger sur plusieurs microzones.

---

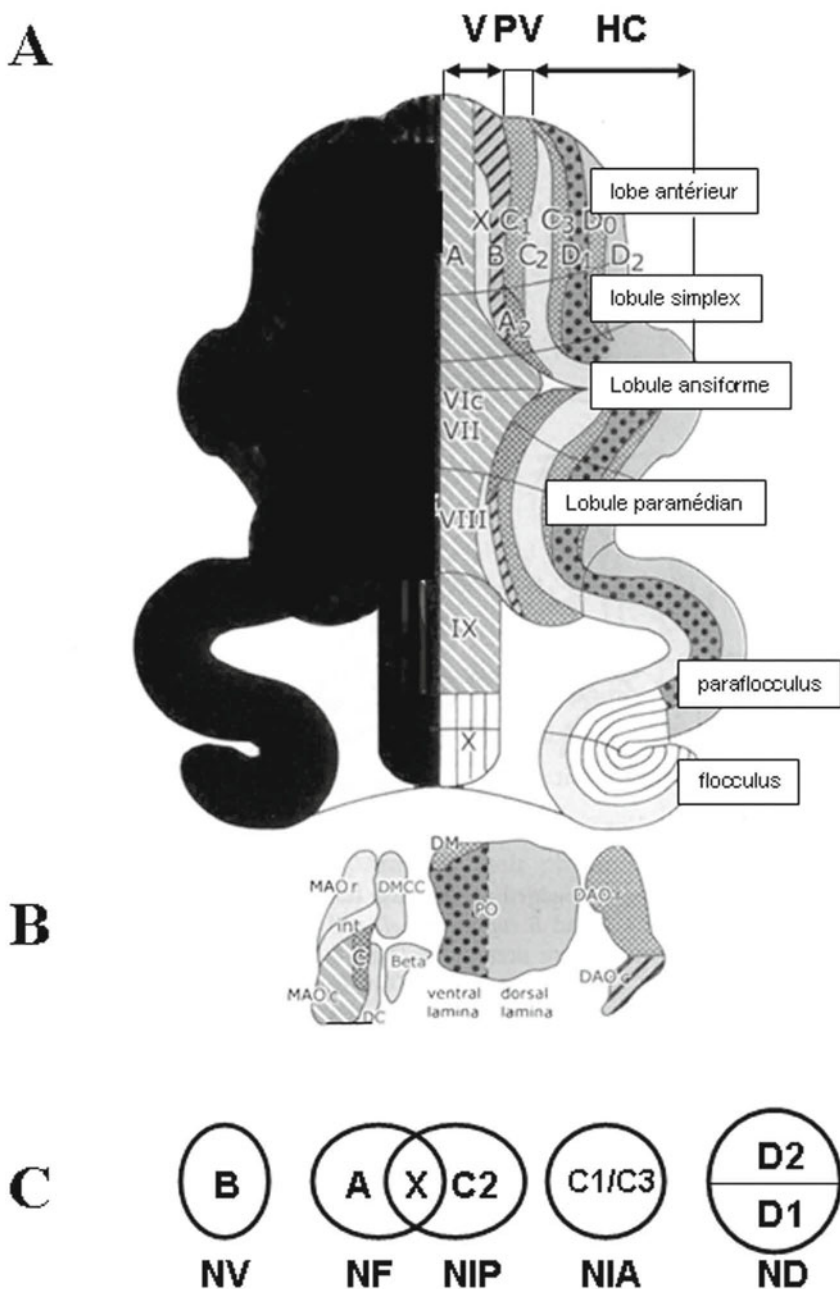
## Afférences

Les afférences cérébelleuses comportent deux groupes : les **fibres moussues** et les **fibres grimpantes**, qui se terminent essentiellement au sein du cortex cérébelleux et, pour certaines d'entre elles, par une collatérale, au sein des noyaux profonds [1-3] (figs 5 et 13). Ces collatérales peuvent être bilatérales et concernent plusieurs noyaux. Les fibres grimpantes correspondent exclusivement aux axones issus des noyaux olivaires principaux et accessoires dorsaux et ventraux. Ces deux catégories de fibres se distribuent schématiquement dans trois grands systèmes anatomiques et fonctionnels : le vestibulo-cervelet, le spino-cervelet vermien et paravermien et le ponto-cervelet (fig. 2D).

## Fibres moussues

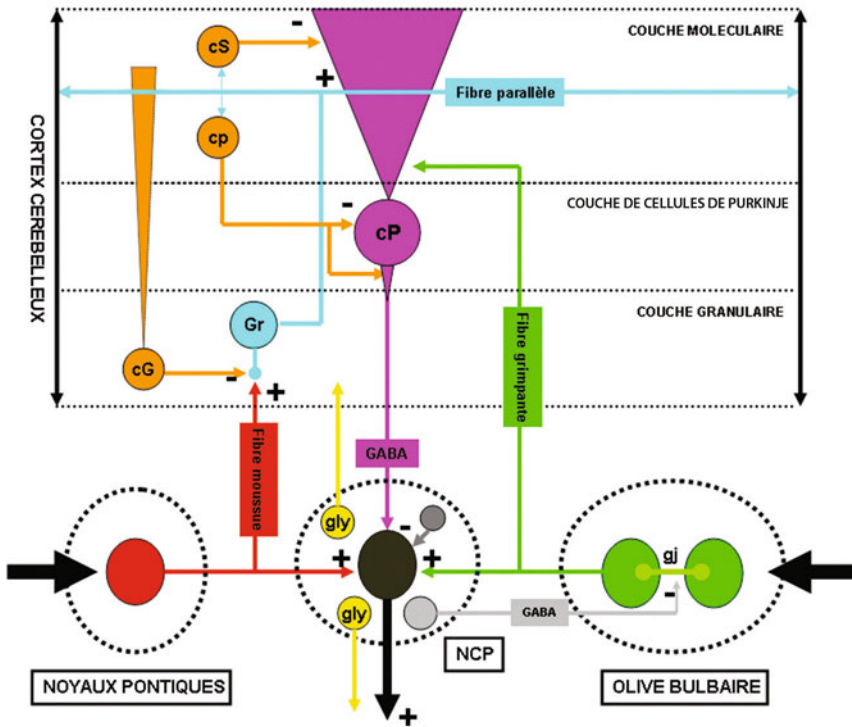
### Afférences spinales

Le **faisceau spino-cérébelleux dorsal** (FSCD) est issu de la colonne médio-basale de Clarke étendue de C8 à L2, et chemine dans la région dorso-latérale de la moelle puis dans le corps restiforme bulbaire. Il emprunte alors le pédoncule cérébelleux inférieur pour se terminer au sein du lobe antérieur et du lobule VIII. Il véhicule de manière somatotopique des informations



**Fig. 12** – Représentation schématique des territoires de terminaison (A) des projections olivo-cérébelleuses (B) sur une surface aplatie d'un hémicortex cérébelleux. Les connexions entre ces territoires en forme de bandes parasagittales et les noyaux cérébelleux profonds ont aussi été figurées (C). HC : hémisphères cérébelleux ; ND : noyau dentelé ; NF : noyau fastigial ; NIA : noyau interposé antérieur ; NIP : noyau interposé postérieur ; NV : noyau vestibulaire ; PV : paravermis ; V : vermis (d'après : Voogd J (2012) A note on the definition and the development of cerebellar Purkinje cell zones. *Cerebellum* 11 : 422-425 ; © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).





**Fig. 13** – Représentation schématique des principaux circuits intracérébelleux.

Les fibres moussues issues principalement des noyaux pontiques envoient des collatérales activatrices vers les noyaux cérébelleux profonds (NCP), avant de se terminer, dans la couche granulaire, au contact des grains (Gr) et des cellules de Golgi (cG) formant une structure triadique appelée glomérule. Quoique non figurées ici, les fibres moussues peuvent aussi contacter des cellules à brosse unipolaire au sein du cervelet vestibulaire. Les grains émettent un axone ascendant qui fait synapse sur son trajet avec les cellules de Purkinje avant de se diviser en fibres parallèles au sein de la couche moléculaire. Ces fibres établissent des contacts synaptiques activateurs avec les dendrites des cellules de Purkinje (cp) et les interneurons : cellules à paniers (cp) et cellules stellaires (cS), lesquels, en retour, inhibent les cellules de Purkinje.

La fibre grimpante issue des neurones de projections de l'olive bulbaire et couplés entre eux par des jonctions communicantes se termine par une collatérale au sein des noyaux cérébelleux profonds et sur une rangée sagittale de cellules de Purkinje.

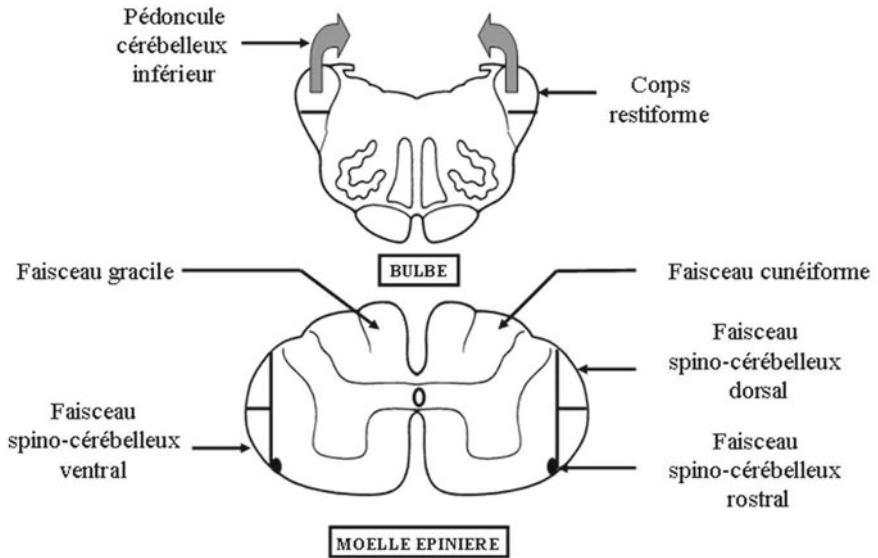
La cellule de Purkinje intègre les signaux de ces différentes entrées et se projette par un axone GABAergique sur les neurones nucléaires de projections glutamatergiques (en noir) ou nucléo-olivaires GABAergiques (en gris clair) et les interneurons glycinergiques (en jaune), ainsi que GABAergiques locaux (en gris foncé). Certains neurones glycinergiques se rétro-projettent vers le cortex cérébelleux (boucle de rétro-contrôle nucléo-corticale).

Les noyaux cérébelleux profonds (dentelé, globuleux et emboliforme, fastigial et vestibulaire latéral) constituent les seules voies de sortie du cervelet.

extéroceptives cutanées et proprioceptives (fibres IA, IB et II) en rapport avec les membres inférieurs et la partie inférieure du tronc [20] (fig. 14).

Le **faisceau spino-cérébelleux ventral** (FSCV) se compose d'axones issus de la substance grise médullaire (lames V, VI, VII et VIII de Rexed), qui croisent la ligne médiane et courent dans la région ventrolatérale de la moelle en avant du FSCD. Ce faisceau remonte au sein du bulbe et du pont pour gagner le pédoncule cérébelleux supérieur, et se terminer au sein du lobe antérieur. Il achemine des informations sur l'activité des centres moteurs spinaux.





**Fig. 14** – Représentation schématique des principales afférences spino-cérébelleuses sur une coupe axiale de moelle épinière (en bas) et du bulbe (en haut) au niveau duquel le faisceau spino-cérébelleux dorsal et les fibres olivo-cérébelleuses empruntent le corps restiforme pour rejoindre le cervelet.

Le **faisceau spino-cérébelleux rostral** (FSCR) prend son origine dans les neurones de la substance grise médullaire des lames VI et VII. Ce faisceau reste ipsilatéral et remonte, en avant du FSCV. Au niveau du tronc cérébral, un tiers des fibres suivent le pédoncule cérébelleux inférieur, tandis que les deux tiers restants pénètrent dans le paravermis des lobules cérébelleux IV, V et VI par le pédoncule cérébelleux supérieur. L'existence de ce faisceau est cependant discutée chez l'humain.

Le **faisceau cunéo-cérébelleux** (FCC) naît des noyaux cunéiformes latéral et médian au sein du bulbe dorsal. Il transite ipsilatéralement par le pédoncule cérébelleux inférieur vers le lobe antérieur du cervelet et du lobule VIII. Il transmet des informations extéroceptives et proprioceptives (fibres IA, IB et II) en rapport avec la partie haute du tronc et les membres inférieurs.

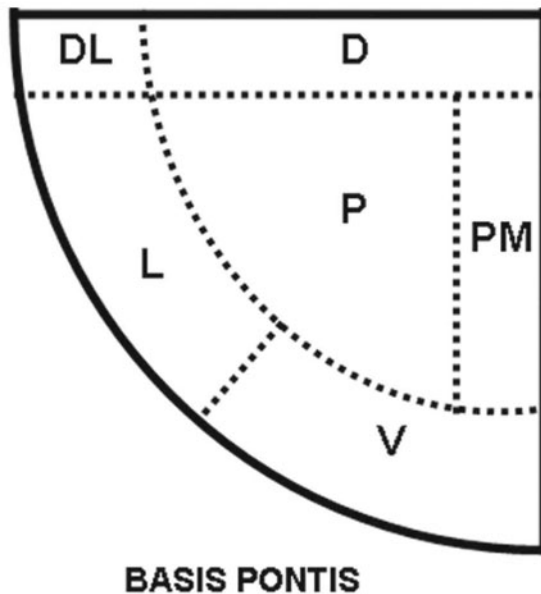
### **Afférences du tronc cérébral**

Les **fibres ponto-cérébelleuses**, ou **fibres transverses**, constituent la majeure partie des afférences du tronc cérébral chez l'humain, et transmettent des informations issues du cortex cérébral (fig. 2). Ces fibres émergent des **noyaux pontiques** du *basis pontis*, et se projettent par les pédoncules cérébelleux moyens au sein de tous les lobules des lobes antérieur et postérieur, et des noyaux profonds (essentiellement le noyau dentelé).

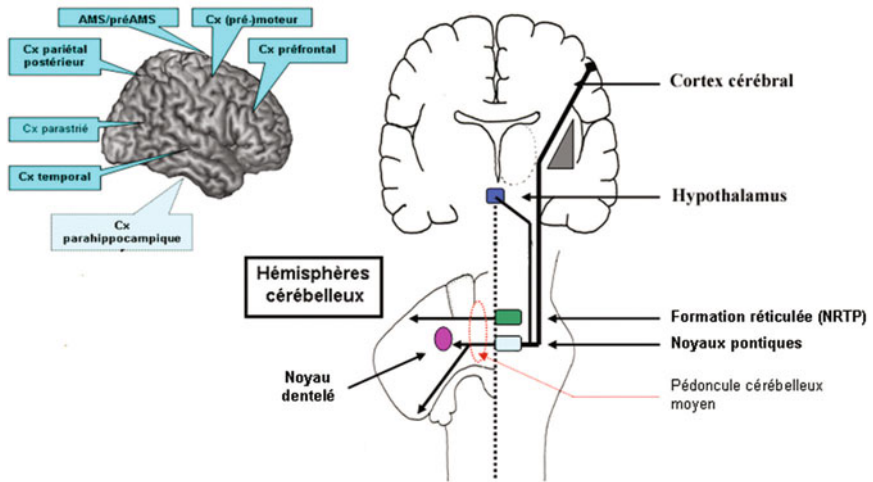
Les noyaux pontiques correspondent à des amas de neurones intercalés entre les fascicules du faisceau pyramidal dans la région ventrale du pont [21, 22]. Ils sont regroupés en noyaux de chaque côté comprenant : les noyaux intrapédunculaire et péripédunculaire dans et autour du faisceau pyramidal,

cerné en avant par le noyau ventral, en dehors par le noyau latéral et dorsolatéral, en arrière par le noyau dorsal, et, en dedans, par le noyau paramédian (fig. 15). Ces noyaux renferment, chez l'humain, 20 à 23 millions de neurones qui se répartissent, chez le singe, en 95 % de neurones de projection et 5 % d'interneurones GABAergiques. La quasi-totalité du cortex cérébral se projette ipsilatéralement, chez le singe, sur les noyaux pontiques via les faisceaux corticopontiques et des collatérales du faisceau pyramidal (fig. 16). Seule une partie du cortex occipital (impliqué dans la vision centrale), le cortex inférotemporal et le cortex orbitofrontal ne se connectent pas aux noyaux du pont. Ces connexions s'établissent principalement entre [22, 23] :

- le cortex moteur et la partie médiane des noyaux pédonculaire et péri-pédonculaire ;
- l'aire motrice supplémentaire et le noyau médian ;
- les cortex frontopolaire (BA 10), préfrontal (BA 9, 9/46, 8) et paracingulaire antérieur (BA 32) et les noyaux paramédian, péri-pédonculaire et, dans une moindre mesure, ventral ;
- le cortex pariétal associatif et les noyaux péri-pédonculaire et latéral ;
- le cortex temporal, notamment le sillon temporal supérieur, et le noyau dorsolatéral ;
- les cortex parastrié et parahippocampique postérieur avec les noyaux latéraux et péri-pédonculaires ;
- le cortex cingulaire antérieur (BA 24, 25, 35) avec les noyaux dorso-médian et ventromédian, et les cortex cingulaire postérieur (BA 23) et rétrospénial avec le noyau ventrolatéral.



**Fig. 15** – Représentation schématisque des principaux noyaux pontiques d'un côté de la région ventrale du pont (basis pontis) : ND : noyau dorsal ; NDL : noyau dorso-latéral ; NL : noyau latéral ; NP : noyau pédonculaire ; NPM : noyau paramédian ; NV : noyau ventral.



**Fig. 16** – Représentation des principales afférences moussues issues des noyaux pontiques et réticulaires au néocervelet.

Les noyaux pontiques se projettent, à leur tour, de manière controlatérale voire bilatérale par les péduncules cérébelleux moyens sur le cervelet. Les afférences sensorimotrices relayées par les noyaux pontiques parviennent au lobe antérieur (lobules I-VI rostral et VIII). Les afférences préfrontales se terminent sur les hémisphères des lobules VI caudal et VII (crus I), alors que les afférences pariétales atteignent les hémisphères des lobules VII (crus II). Les afférences visuelles, parastriées, se terminent au niveau du vermis du lobule VII (tuber). Les fibres pontocérébelleuses se terminent massivement au sein des hémisphères cérébelleux, et au sommet des lobules dans le vermis.

Des projections hypothalamiques et, notamment, des tubercules mamilaires ont été aussi démontrés chez le chat [24]. Si les afférences sous-corticales apparaissent cependant peu nombreuses chez le primate, une voie reliant le noyau sous-thalamique, les noyaux du pont et les hémisphères cérébelleux (crus II et région adjacente du lobule VIIb) a été mise en évidence chez le primate [25-27]. Enfin, des afférences issues du cortex moteur, de l'aire motrice supplémentaire et des aires cingulaires motrices concernant la musculature proximo-distale et dirigées vers le vermis des lobules V-VIIIb ont été décrites chez le singe, montrant que les voies cortico-ponto-cérébelleuses ne se limitent pas aux seuls hémisphères cérébelleux [28].

Les **fibres trigémino-cérébelleuses** mettent en relation le noyau trigéminal spinal oral (à l'origine de la 5<sup>e</sup> paire crânienne) au cervelet via le péduncule cérébelleux inférieur. Le noyau sensoriel principal contribue aussi aux afférences cérébelleuses.

Les **fibres colliculo-cérébelleuses** associent les colliculus au vermis cérébelleux des lobules VI et VII en passant par les péduncules cérébelleux supérieurs surtout controlatéraux.

Les **fibres réticulo-cérébelleuses** associent la formation réticulée et le cervelet. À l'étage bulbaire, les noyaux réticulaires latéral et paramédian se projettent via le corps restiforme avec une prédominance ipsilatérale, sur

les régions vermiennes et paravermiennes du cervelet pour le premier, et le vermis pour le second, ainsi que sur les noyaux cérébelleux profonds. Le noyau réticulaire latéral véhicule des informations des centres locomoteurs médullaires. Le noyau tegmental réticulo-pontin (NRTP), en relation avec tout le néocortex, se connecte, quant à lui, par les pédoncules cérébelleux supérieurs, avec une nette prédominance ipsi-latérale, à la quasi-totalité du cervelet avec une prédilection pour le vermis « visuel » des lobules VI et VII. Ce dernier noyau et le noyau paramédian participent à des boucles réticulo-cérébelleuses.

Les **fibres arquées externes issues du noyau arqué**, situé à la face ventrale du bulbe au contact du faisceau pyramidal et sous la pie-mère, se projettent par le pédoncule cérébelleux inférieur sur le flocculus ipsilatéral. Ce noyau en relation avec le raphé caudal serait impliqué dans le contrôle des fonctions cardiorespiratoires.

Il convient de mentionner également les **projections mono-aminergiques** diffuses qui comprennent : des fibres sérotoninergiques (*noyaux réticulaires et du raphé pontin*), noradrénergiques (*locus coeruleus* et aires tegmentales A5 et A7), et dopaminergiques (*aire tegmentale ventrale A10, A8 et A9*). Ces fibres pénètrent dans le cervelet par les pédoncules cérébelleux supérieurs et moyens. Des **projections enképhalinergiques** (*formation réticulée bulbaire*) ont été aussi décrites.

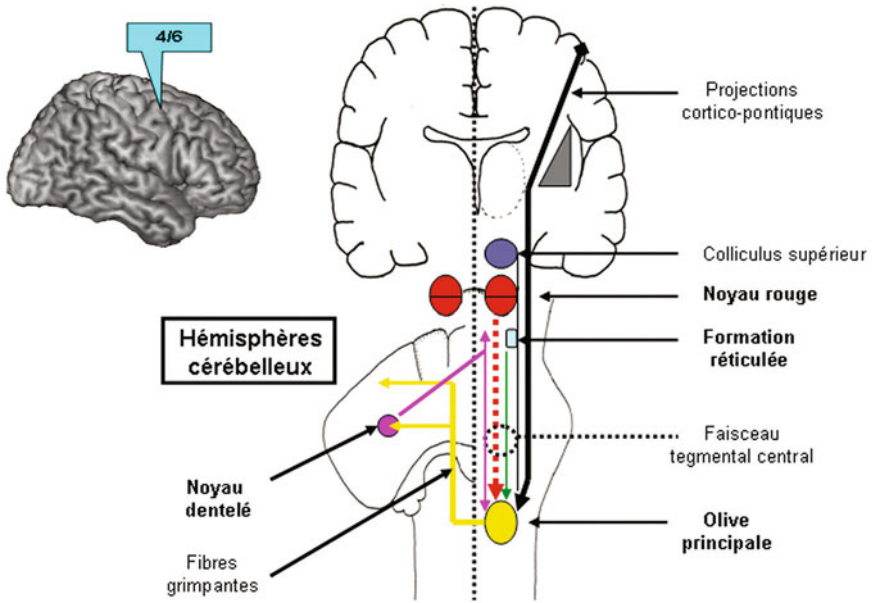
### **Afférences diencephaliques**

Des **fibres hypothalamo-cérébelleuses** [29] relient tous les noyaux hypothalamiques au cervelet de manière bilatérale avec une prédominance ipsilatérale. Ces fibres se terminent soit sur les noyaux profonds, soit sur le cortex soit encore sur les deux. Elles comportent, en particulier, un contingent histaminergique en provenance du noyau tubéro-mamillaire.

### **Fibres grimpantes**

Les fibres grimpantes proviennent essentiellement, chez l'humain, du noyau principal de l'olive bulbaire (figs 12, 13 et 17). Ces fibres myélinisées se dirigent par le corps restiforme contralatéral vers le cervelet où elles entrent en contact avec les noyaux cérébelleux profonds par une collatérale, et avec les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux. L'olive bulbaire relaie le faisceau tegmental central formé de projections issues, en particulier, du cortex cérébral (aires motrice et prémotrice), de la zona incerta en connexion notamment avec des projections corticales associatives, du noyau rouge parvocellulaire, des noyaux réticulaires mésencéphaliques, des noyaux vestibulaires surtout médian et inférieur, des noyaux du tractus optique (accessoire) et des colliculus supérieurs. Il s'y associe des projections GABAergiques venant des noyaux cérébelleux profonds.

Le circuit dentato-rubro-olivaire définit le triangle de Guillain-Mollaret dont des atteintes lésionnelles peuvent provoquer cliniquement l'apparition de myoclonies du voile du palais (tremblement) ; voir chapitre 5.



**Fig. 17** – Représentation schématique des afférences du noyau principal de l'olive bulbaire à l'origine des fibres grimpantes. À noter le triangle de Guillain-Mollaret interconnectant le noyau dentelé d'un côté, et le noyau rouge parvocellulaire et l'olive bulbaire controlatéralement. La voie nucléo-olivaire issue des noyaux cérébelleux et destinée à l'olive bulbaire controlatérale n'est pas représentée.

Les noyaux olivaires accessoires reçoivent aussi des afférences spinales par les faisceaux spino-olivaires ventral et dorsal, et les noyaux cérébelleux profonds, ainsi que des noyaux vestibulaires et des colliculi supérieurs pour le noyau médial.

## Efférences [1, 2, 3, 14, 20, 30, 31, 32]

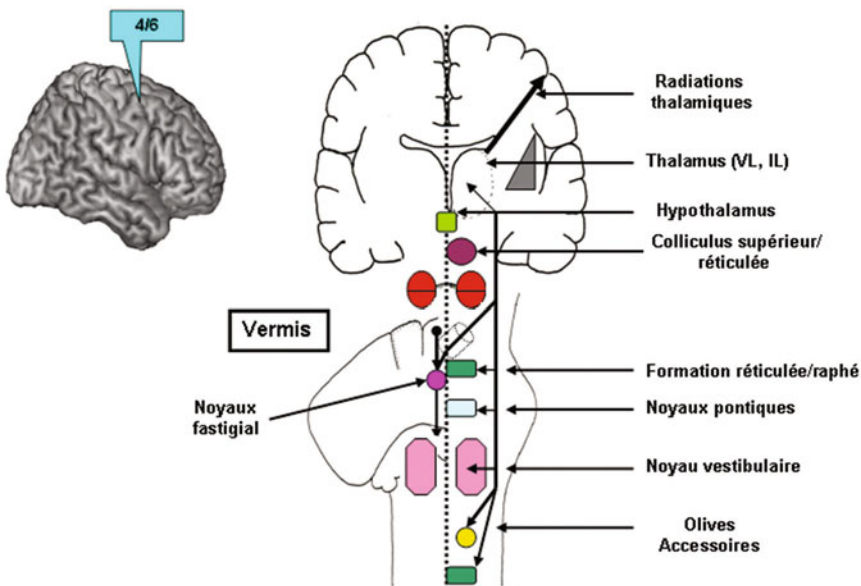
Les noyaux cérébelleux profonds, incluant le noyau vestibulaire latéral, constituent les seules sources d'efférences du cervelet. Ces noyaux reçoivent des projections des cellules de Purkinje du cortex cérébelleux sus-jacent selon une organisation longitudinale, de chaque côté : le vermis, le paravermis et la région latérale des hémisphères cérébelleux se projettent respectivement sur les noyaux fastigiaux, emboliformes et globuleux, et dentelés.

## Noyau fastigial

Les axones issus des parties caudale et rostrale de chaque noyau fastigial forment respectivement deux faisceaux : le faisceau unciné et le faisceau fastigio-bulbaire direct (fig. 18). Le premier, le plus important, comprend des axones qui croisent la ligne médiane dans le fastigium, traversent le noyau

fastigial contro-latéral et empruntent le pédoncule cérébelleux supérieur. Le faisceau unciné se distribue aux noyaux thalamiques ventro-postéro-latéral oral, ventrolatéral oral et intralaminaire (paracentral), à l'hypothalamus (latéral, postérieur, dorsal, dorsomédian et paraventriculaire), au colliculus supérieur, au prétectum, à la substance grise péri-aqueducale, à la formation réticulée bulbo-pontique, au raphé pontin et aux noyaux vestibulaires (à l'exception du noyau latéral). Le faisceau fastigio-bulbaire direct passe par la paroi latérale du IV<sup>e</sup> ventricule et se termine au niveau de la formation réticulée, des noyaux pontiques, des noyaux vestibulaires (bilatéralement), de l'olive accessoire médiale. En particulier, la région caudale du noyau fastigial impliqué dans l'oculo-motricité se projette controlatéralement sur les neurones activateurs et inhibiteurs de la formation réticulée paramédiane, le noyau interstitiel de Cajal, le noyau interstitiel rostral du faisceau longitudinal médian, sur les noyaux pontiques médian et latéral, et le noyau réticulaire tegmental pontique.

Une voie fastigio-spinale, se connectant monosynaptiquement aux motoneurones controlatéraux à l'étage cervical, a aussi été décrite chez le singe.



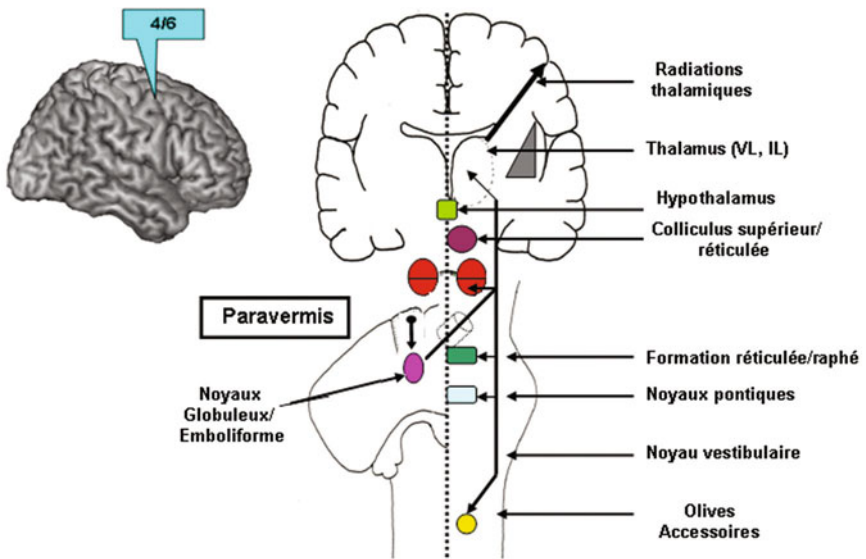
**Fig. 18** – Représentation des principales efférences du noyau fastigial. Les projections du noyau fastigial en relation avec le vermis forment le faisceau unciné dans le pédoncule cérébelleux supérieur controlatéral.

## Noyaux emboliformes et globuleux (interposés)

Les fibres des noyaux emboliforme et globuleux se regroupent, cheminent au sein des deux tiers médians du pédoncule cérébelleux supérieur, le brachium conjunctivum, et décussent au niveau du tegmentum mésencéphalique ventral au pôle caudal du noyau rouge (fig. 19). Une branche

ascendante se dirige alors vers la région magnocellulaire du noyau rouge, l'hypothalamus et le thalamus tandis qu'une branche descendante se distribue à la formation réticulée (notamment le noyau réticulaire tegmental pontin pour le noyau emboliforme), au raphé pontin, des noyaux pontiques, au noyau vestibulaire inférieur, aux olives bulbaires accessoires et à la corne médullaire ventrale. Au sein du thalamus simien, le noyau interposé antérieur se projette sur le noyau ventro-postéro-latéral oral, tandis- que le noyau interposé postérieur se connecte aux noyaux ventro-latéral et X.

Le noyau globuleux est aussi en relation avec le colliculus supérieur, le noyau de Darkschewitsch et la substance grise péri-aqueducale.

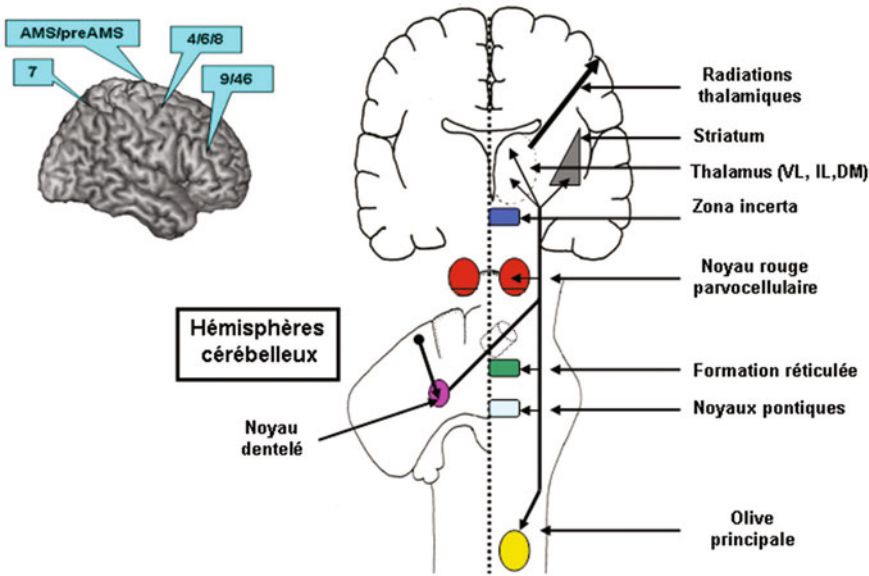


**Fig. 19** – Représentation des principales efférences des noyaux globuleux et emboliforme. Le cortex cérébelleux paravermien se projette sur les noyaux globuleux et emboliforme (interposés) dont les axones quittent le cervelet par les pédoncules cérébelleux supérieurs.

## Noyau dentelé

Les axones issus de chaque noyau dentelé courent dans les deux tiers latéraux des pédoncules cérébelleux supérieurs, le brachium conjunctivum, décussent au niveau du tegmentum mésencéphalique ventral, et se séparent en deux faisceaux ascendant et descendant (fig. 20). Chez le singe, cette décussation ne semble pas complète, certaines fibres restant ipsilatérales. La branche ascendante traverse la région parvocellulaire du noyau rouge ou en longe le bord externe au sein de la capsule périrubrale, puis chemine dans le champ de Forel avant de pénétrer dans le thalamus par la lame médullaire interne. Le faisceau ascendant fait synapse avec le noyau rouge, la zona incerta et le thalamus, alors que le second faisceau se connecte à la formation réticulée (noyau réticulaire tegmental pontin), aux noyaux pontiques et au noyau principal de l'olive bulbaire.





**Fig. 20** – Représentation des principales efférences du noyau dentelé. Ce noyau en relation avec la partie latérale des hémisphères cérébelleux se projette controlatéralement via le pédoncule cérébelleux supérieur.

Les projections dentato-thalamo-corticales s'organisent, chez le singe, en canaux parallèles atteignant les cortex frontal, préfrontal et pariétal. Plus précisément, se connectent successivement [33-36] :

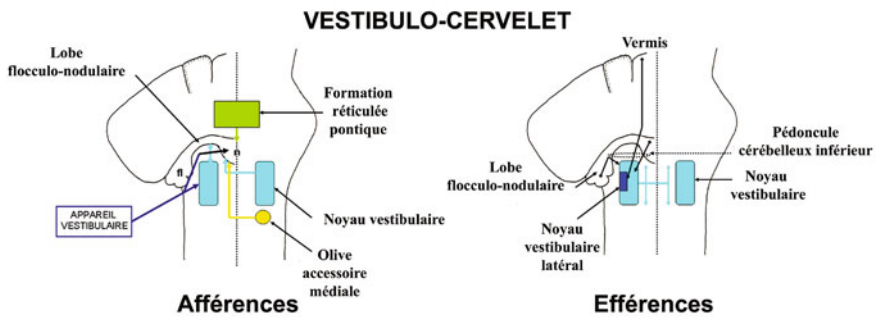
1. noyau dentelé dorsal, thalamus ventrolatéral oral et cortex moteur (BA 4) ;
2. noyau dentelé latéral, thalamus ventrolatéral caudal, cortex pariétal inférieur ;
3. noyau dentelé latéral, thalamus X (qui correspond chez l'humain à une partie du noyau ventrolatéral postérieur), et cortex prémoteur (BA 6) latéral et médial (aire motrice supplémentaire et prémotrice supplémentaire) ;
4. noyau dentelé caudal, thalamus X et cortex préfrontal (champ oculomoteur frontal ; BA 8) ;
5. noyau dentelé ventromédial, thalamus ventrolatéral caudal et médiodorsal et cortex préfrontal dorsolatéral (BA 9),
6. noyau dentelé ventrolatéral, thalamus ventrolatéral caudal et médiodorsal et cortex préfrontal dorsolatéral (BA 46) (cette voie inclut au niveau du cortex cérébelleux la région crus II).

Seulement 30 % des neurones dentelés se projettent sur le cortex moteur chez le singe. Des connexions entre les noyaux dentelés et interposés, via le thalamus, ont été aussi tracées avec le sillon intrapariétal. En particulier, le noyau dentelé dorsal entre en relation avec la région antérieure du sillon intrapariétal, tandis que le noyau dentelé caudal et le noyau interposé sont en relation avec le cortex pariétal postérieur incluant les régions latérale et médiale du sillon intrapariétal. Enfin, il existe une voie dentato-thalamo-striatale (putamen et noyau caudé).



## Vestibulo-cervelet

Il comprend les lobules IX et X (lobe flocculo-nodulaire, paraflocculus ventral et l'uvula). Le vestibulo-cervelet reçoit, sous forme de fibres mous-sues, des afférences vestibulaires primaires, uniquement au sein du nodule et de l'uvula, et secondaires bilatéralement, ainsi que des fibres grimpantes issues de l'olive bulbair (coiffe dorsale de l'olive accessoire médiane). La majeure partie des afférences du flocculus provient cependant de la formation réticulée pontique et, notamment, du noyau réticulaire tegmental pontique (fig. 21). Le lobe flocculo-nodulaire envoie des projections vers les noyaux vestibulaires et, par leur intermédiaire, module l'activité des noyaux oculomoteurs. Le vestibulo-cervelet intervient ainsi dans la régulation du réflexe vestibulo-oculaire, et des mouvements optocinétiques. Il convient de noter que des afférences vestibulaires primaires et secondaires atteignent aussi la couche granulaire des lobules I et II.



**Fig. 21** – Représentation schématique des principales afférences et efférences du vestibulo-cervelet (lobe flocculo-nodulaire). fl. : flocculus. n : nodulus.

## Spino-cervelet vermien, spino-cervelet paravermien et cérébro-cervelet

Il est possible de systématiser schématiquement ces afférences et ces efférences cérébelleuses en trois grands circuits parallèles, plus ou moins intriqués, et fondés sur la subdivision longitudinale corticonucléaire du cervelet :

- le spino-cervelet vermien (SCV), centré sur le vermis connecté aux noyaux fastigial et vestibulaire latéral ;
- le spino-cervelet paravermien (SCP), centré sur le paravermis connecté aux noyaux emboliforme et globuleux ;
- le cérébro-cervelet (CC), centré sur la partie latérale des hémisphères cérébelleux connectée au noyau dentelé, et constituant la majeure partie du cervelet humain.

Le SCV influence la motricité axiale en charge du tonus et de la posture, et l'oculomotricité par ses connexions avec les noyaux vestibulaires, la formation réticulée et le cortex moteur. Le SCV comprend une boucle cérébro-ponto-cérébello-corticale, mettant en relation le vermis et le cortex moteur.

Le SCP agit sur la motricité proximo-distale par ses connexions réticulaire, rubrale et, surtout, corticale motrice et prémotrice.

Le CC se compose essentiellement de boucles cortico-ponto-cérébello-corticales parallèles, et d'une boucle cérébello-(rubro)-olivo-cérébelleuse [37-39]. Les boucles entre cervelet et cortex ont été clairement démontrées chez le singe entre le cortex moteur (BA 4) et les lobules IV, V, VI, et VIII, ainsi qu'entre le cortex préfrontal dorsolatéral (BA 46) et le lobule VII (crus II) et IX. Par ces boucles, le cervelet modulerait l'activité du cortex moteur (impliqué dans l'exécution motrice et l'apprentissage des mouvements), le cortex prémoteur (programmation motrice et langage), le champ oculomoteur frontal (oculomotricité), le cortex préfrontal dorsolatéral (BA 9 : fonctions exécutives ; BA 46 : mémoire visuospatiale), et le cortex pariétal postérieur (intégration sensorimotrice).

## Cervelet oculomoteur [40, 41]

Le cervelet concourt à l'optimisation à court et long termes des mouvements oculomoteurs. Ces mouvements comprennent essentiellement : le réflexe vestibulo-oculaire (RVO), la fixation oculaire, le nystagmus optocinétique, la poursuite visuelle lente et les saccades oculaires. Différents circuits cérébelleux souvent chevauchants sont affectés au contrôle de ces types de mouvements.

Les lobules IX et X (lobe flocculo-nodulaire) prennent en charge l'adaptation du RVO, la poursuite oculaire lente et la fixation du regard. Le RVO consiste en un mouvement compensatoire des yeux lors d'une rotation de la tête afin de maintenir stable l'image rétinienne. Le cervelet module le gain de ce réflexe en adaptant l'amplitude et la direction des mouvements oculaires, grâce à son branchement en dérivation sur la voie unissant labyrinthe, noyaux vestibulaires et oculomoteurs. Plus précisément, les lobules IX et X réceptionnent :

- des afférences moussues du labyrinthe informant sur le mouvement de la tête, ainsi que des noyaux vestibulaires ;
- et des afférences grimpantes issues de la coiffe dorsale de l'olive bulbaire, renseignant sur le déplacement de la scène visuelle par le biais du noyau prétectal qui relaie des signaux provenant des noyaux controlatéraux du tractus accessoire et des aires corticales temporales MT et MST. Ces lobules se connectent, en retour, avec les neurones oculomoteurs, excitateurs et inhibiteurs, des noyaux vestibulaires médians et supérieurs.

Le vermis oculomoteur des lobules VI et VII, lesquels se projettent sur la région caudale du noyau fastigial, interviennent dans le calibrage de l'amplitude et de la direction des saccades oculaires et l'initiation des poursuites

oculaires lentes. Il s'y rattache également les portions adjacentes des hémisphères cérébelleux VI et VII (crus I et II) en relation avec les régions caudale du noyau dentelé et latérale du noyau interposé postérieur chez le primate. Le réseau impliqué dans le déclenchement et l'arrêt des saccades relie successivement : le colliculus supérieur, le noyau réticulaire tegmental pontique controlatéral, le vermis oculomoteur et le noyau fastigial. Ces deux derniers reçoivent aussi des fibres grimpanes issues du noyau accessoire médial de l'olive bulbaire. Le noyau fastigial se projette sur le noyau vestibulaire et les neurones pré(-oculo-)moteurs formation réticulée paramédiane (respectivement, excitateurs controlatéraux et inhibiteurs ipsilatéraux), le noyau prepositus hypoglossi (mouvements horizontaux) ainsi que sur le noyau interstitiel de Cajal (mouvements verticaux et rotatoires) à l'étage mésencéphalique.

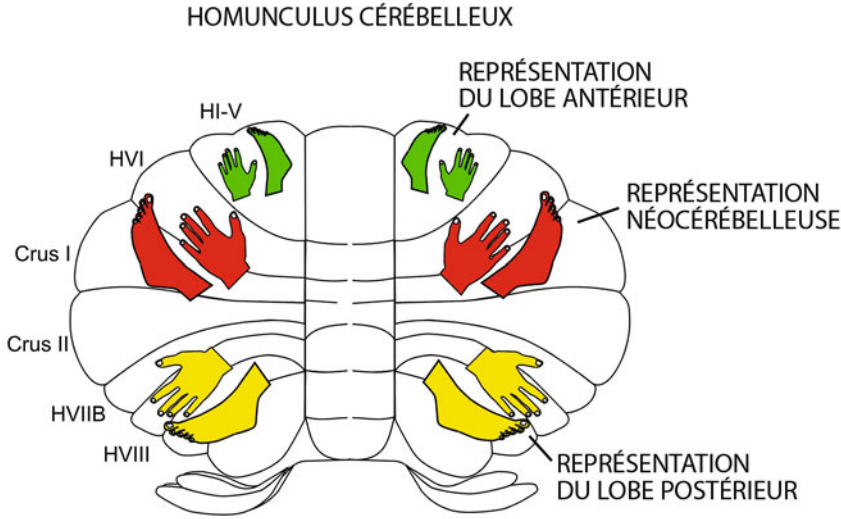
Les mouvements de poursuite lente reposent sur l'activation de deux réseaux. Le lobe flocculo-nodulaire reçoit des informations visuelles des cortex occipital, pariétal et temporal (MT et MST) et du colliculus supérieur via le noyau pontique dorsolatéral, alors que le lobule VII (crus I et II) se connecte au champ frontal oculomoteur et à l'aire oculomotrice pré-supplémentaire via le noyau pontique médian. Ces deux dernières afférences aboutissent aussi au vermis du lobule VII via le noyau réticulaire tegmental pontique. Ce vermis oculomoteur prendrait en charge préférentiellement l'accélération à l'initiation et la décélération à la terminaison des mouvements de poursuite, tandis que le lobe flocculo-nodulaire contrôlerait la phase intermédiaire, et crus I et II détermineraient le moment de l'initiation du mouvement.

## Somatotopie

L'enregistrement à la surface du cortex cérébelleux des potentiels évoqués par stimulations périphériques (pression cutanée ou étirement passif d'un membre) a révélé une organisation somatotopique des afférences sensorielles extéroceptives et proprioceptives par les fibres moussues [42]. Il existerait, au moins, deux représentations homonculaires, de chaque côté : l'une au sein du lobe antérieur et l'autre au sein des lobules VIIIB et IX (fig. 22). La première impliquerait le vermis pour le tronc, et les hémisphères pour les membres inférieurs (lobules III et IV) et supérieurs (lobules V et VI rostral), et la face (lobules V et VI rostral). La deuxième représentation homonculaire comprendrait la partie latérale du lobule VIIIB et le lobule IX pour les pieds, et la partie médiale du lobule VIIIB pour les mains. Concernant la face, cette somatotopie apparaît « fracturée » car une même région faciale peut être représentée par de multiples champs récepteurs, et les relations topographiques entre régions voisines ne sont pas conservées.

Plus récemment, des stimulations électriques du cortex cérébelleux ont été pratiquées chez l'humain [43]. Ainsi sont représentés :

- le cou dans le vermis du lobule VI ;
- la bouche et la face dans les hémisphères du lobule VI ;
- les membres supérieurs dans les hémisphères des lobules VI et VIIb/IX ;

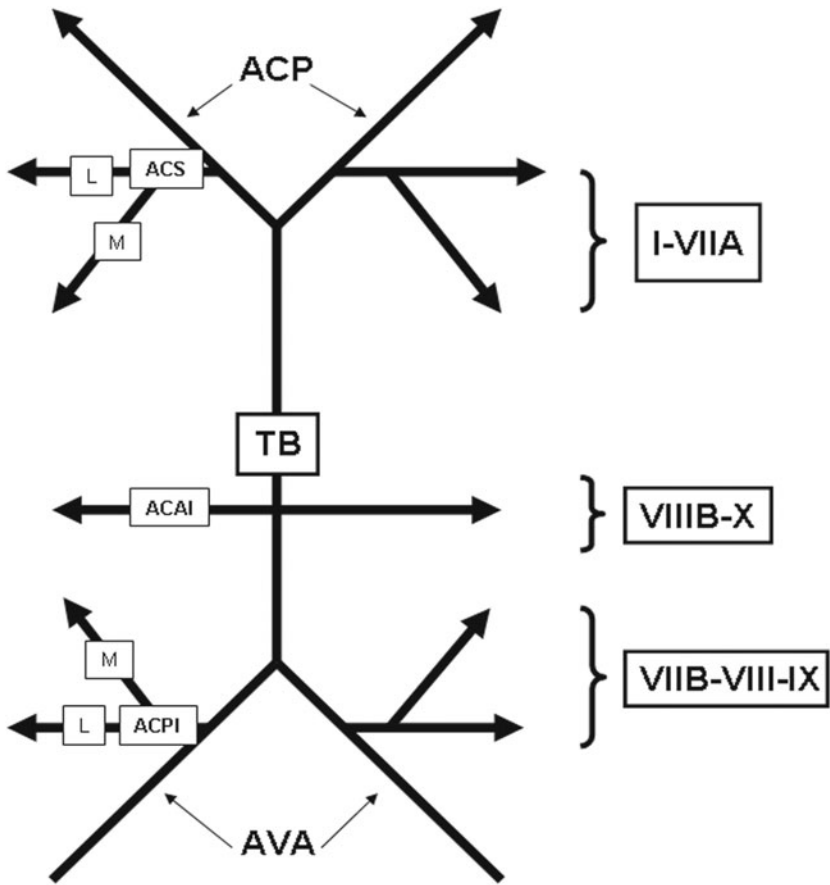


**Fig. 22** – Représentation schématique de l'organisation somatotopique du cervelet (d'après Grimaldi G, Manto M (2012) Topography of cerebellar deficits in humans. *Cerebellum* 11: 336-51 ; © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).

- les membres inférieurs dans les hémisphères des lobules VIIb/IX. Les mouvements observés étaient ipsilatéraux et simples (monoarticulaires), à l'exception de quelques mouvements complexes des mains.

## Vascularisation du cervelet

Trois artères principales assurent la vascularisation du cervelet de chaque côté (fig. 23) : l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (ACPI ou PICA), l'artère cérébelleuse antéro-inférieure (ACAI ou AICA) ou moyenne, et l'artère cérébelleuse supérieure (ACS) [3, 44]. L'ACPI émerge le plus souvent de l'artère vertébrale ascendante ou du tronc basilaire, contourne le bulbe et se divise en deux branches médiale et latérale, à hauteur des tonsilla, destinées respectivement au vermis et hémisphère des lobules VIIb, VIII et IX. L'ACAI naît du tronc basilaire (tiers inférieur), passe au niveau de l'angle ponto-cérébelleux et se divise en deux branches médiale et latérale qui irriguent, respectivement, les lobules de la face inférieure, et la partie latérale du lobule VIIb. L'ACAI est également responsable de l'irrigation du flocculus et du pédoncule cérébelleux moyen, et émet l'artère labyrinthique. L'ACS issue le plus souvent de la région supérieure du tronc basilaire, bifurque en deux branches médiale et latérale, lesquelles vascularisent les lobules I-VIIa. De ce réseau superficiel émergent des artéριοles intracorticales courtes, moyennes ou profondes se terminant respectivement dans les couches moléculaire, ganglionnaire et granulaire. Le drainage veineux du cervelet s'effectue :



**Fig. 23** – Représentation schématique du réseau artériel vascularisant le cervelet et comprenant les artères cérébelleuses antéro-inférieure (ACPI), antéro-inférieure (ACAI) et supérieure (ACS) à partir des artères vertébrales ascendantes (AVA), du tronc basilaire (TB) et des artères cérébrales postérieures (ACP). L : branches latérales. M : branches médiales. Les chiffres romains désignent les lobules cérébelleux.

- pour sa région ventrale par des veines se jetant dans les sinus pétreux supérieur et inférieur ;
- pour sa région rostrale par la veine cérébelleuse supérieure rejoignant la grande veine (de Galien) ;
- enfin pour sa région caudale par les veines tonsillaire et cérébello-hémisphérique inférieure en relation, respectivement, avec le sinus droit et le sinus transverse.

## Phylogenèse

Le cervelet est présent chez tous les vertébrés gnathostomes, mais son existence reste toutefois controversée chez les pétromizontiformes (lam-

proie), ainsi que chez les myxinoïdes [45, 46]. Il dériverait de l'aire acoustico-latérale chez un ancêtre commun au moins aux vertébrés, peut-être à partir d'une duplication et d'une exaptation (reconversion fonctionnelle) d'une structure pseudo-cérébelleuse comme le noyau octavolatéral médian déjà présent chez des myxines (*eptatretidae*). Ces structures pseudo-cérébelleuses se caractérisent par une couche moléculaire où les dendrites apicales des cellules de Purkinje se connectent aux fibres parallèles issues de cellules granulaires. Les afférences sensorielles se terminent elles au contact des dendrites basales et/ou de l'origine de l'arbre apical. Chez les poissons cartilagineux et osseux, le cervelet comporte un corps médian (*corpus cerebelli*), bordé de chaque côté par deux auricules débordant parfois sur la région prétectale en deux valvula, et renferme une couche moléculaire avec les fibres parallèles et quelques cellules stellaires, de manière inconstante, une couche ganglionnaire. Cet ensemble préfigure le lobe flocculo-nodulaire. L'existence de l'olive bulbaire (accessoire médiale) et des fibres grimpanes permet de différencier le cervelet des structures pseudo-cérébelleuses rencontrées chez les vertébrés, comme les noyaux octavo-latéraux médian et dorsal. Ce cervelet entre en relation avec le système vestibulaire, réticulaire, des organes de la ligne latérale et oculo-moteurs (chez certains téléostéens). Puis, au cours de la phylogenèse, s'observent essentiellement : un accroissement de la densité cellulaire, une diversification des interneurones, et l'apparition successive du spinocerebellum vermien (déjà amorcé chez certains anoures) et paravermien chez les reptiles, puis du cerebrocerebellum chez les mammifères et, en particulier, chez les primates anthropoïdes. Cette évolution du néocerevet s'effectue parallèlement au développement du cortex préfrontal et des connexions préfronto-ponto-cérébelleuses. Chez l'humain, en comparaison avec le singe, on note une expansion considérable du lobule VII (crus I et II) [47], et une augmentation des projections préfronto-pontiques [48]. Ce processus de croissance différentielle des hémisphères néocerebelleux par rapport au vermis ainsi que l'asymétrie fonctionnelle droite-gauche, déjà engagé chez les anthropoïdes, se rattacherait à l'apparition d'activités complexes comme l'usage d'outils. Une étude de la covariation de la taille de différentes structures cérébrales a permis d'objectiver l'évolution de deux réseaux chez les anthropoïdes [49] :

- le lobe frontal, le striatum, le thalamus, le néocerevet et le noyau dentelé, d'un côté ;
  - le cortex pariétal postérieur, le pont, le néocerevet et le noyau dentelé.
- Le premier réseau apparaît prédominant chez les panidés et les humains.

## Synthèse

L'histoire du cervelet, depuis son apparition chez un ancêtre commun aux vertébrés, a été ponctuée à la fois par sa croissance et par la différenciation successive de circuits extracérébelleux à chaque changement de niche écologique qui imposait un remaniement radical ou un enrichissement des

performances motrices. Le passage du milieu aquatique (nage) aux différents milieux terrestres a diversifié, en effet, les comportements locomoteurs (marche quadrupède ou bipède, brachiation, saut et reptation) et moteurs (préhension à la suite de la libération du membre antérieur et de la main, et vocalisation). Ainsi, au vestibulocerebellum qui veillait, chez les poissons, au tonus musculaire et à la bonne orientation du corps dans l'espace, s'associe le spinocerebellum qui répond, chez les quadrupèdes, à la nécessité de contrôler l'activité musculaire des membres et de la coordonner à un support postural qui prévienne tout déséquilibre lors des mouvements et notamment lors du redressement du corps. Le spinocerebellum vermien prend en charge, d'une part, cette fonction posturale et, d'autre part, en collaboration avec son homologue paravermien, la locomotricité en utilisant le réflexe de support croisé, encodé à l'étage bulbo-spinal. Plus fondamentalement, le rôle du spinocerebellum paravermien consiste, grâce aux relations topographiques très précises qui unissent noyaux interposés et noyau rouge magnocellulaire, en l'initiation probable, la paramétrisation (vitesse, force, durée), la régulation par les afférences proprioceptives et l'interruption du mouvement des membres.

Néanmoins, ce dispositif postural se heurta à certaines limites et ne sut convenir à des mouvements plus complexes conjoignant les musculatures axiales et proximales, ou effectués dans différents plans à la fois. Aussi le néocerebellum remplit-il cette tâche en se chargeant de la coordination posturo-cinétique chez le carnivore. Chez le primate, son rôle ne devait cesser de s'étendre à toute la musculature du corps avec une prédominance d'abord pour la ceinture scapulaire en rapport vraisemblable avec la vie arboricole puis pour les doigts et les mains. Le néocerebellum intervint alors dans la programmation des mouvements fins des doigts ou des mains, dans des synergies motrices variées et stéréotypées (tête-main, épaule-main, épaule-hanche, préhension...), dans l'initiation des mouvements balistiques, enfin dans la correction des oscillations qui accompagnent leur réalisation (tremblement).

Ces actions modulatrices des différentes régions cortico-nucléaires du cervelet se sont exercées d'abord par des voies sous-corticales : réticulo-spinales, vestibulo-spinales, et fastigio-spinales pour le vestibulocerebellum et le spinocerebellum vermien, rubro-spinal et rubro-bulbo-spinal pour le spinocerebellum paravermien, et dentalo-spinal indirecte pour le néocerebellum. Toutefois, la télencéphalisation et l'importance grandissante de la motricité fine et volontaire amenèrent un couplage de plus en plus poussé entre le cervelet et le cortex cérébral au point que les circuits cérébello-corticaux acquirent une importance déterminante dans le contrôle moteur. Ce fait est particulièrement bien illustré à partir des primates par la régression à la fois du noyau rouge magnocellulaire au profit de sa partie parvo-cellulaire et par celle du faisceau rubro-spinal au profit du faisceau cortico-spinal qui peut influencer toute la musculature du corps et dont les aires d'origine reçoivent des projections cérébello-thalamiques divergentes propres à induire de multiples synergies. Dès lors, la motricité automatique et réflexe (RVO) emprunte des voies cérébelleuses sous-corticales, tandis que la motricité vo-



lontaine ou mettant en jeu des synergies complexes emprunte, elle, des voies cérébello-corticales incluant les aires de Brodman 4, 5, 6 et 8 qui agissent sur les interneurons et motoneurons médullaires par les faisceaux cortico-spinal (BA 4), cortico-réticulo-spinal (BA 6), et cortico-tecto-spinal (BA 8). Les afférences cérébelleuses issues en retour, de ces aires frontales et pariétales associatives participeraient à la programmation du mouvement, en surveilleraient son déroulement et peut-être en assureraient sa sous-corticalisation et une mémorisation au sein de circuit cérébello-rubriques. L'usage des outils, lequel requiert un couplage étroit entre la motricité et les fonctions exécutives (planification, mémoire immédiate, attention), pourrait, par exemple, constituer un élément moteur de la prise en charge par le cervelet de fonctions cognitives bientôt indépendantes de toute forme de mouvement, ainsi que le développement de comportements sociaux élaborés. En conclusion, la relative homogénéité architectonique et structurale du cervelet laisse supposer qu'il doit accomplir une fonction computationnelle unique. La diversification des afférences et des efférences et l'accroissement du néocerevet (crus I et II) ont permis de mettre à profit cette fonction pour le traitement de l'information non seulement de réseaux sensorimoteurs mais aussi et surtout des cognitifs. Le cervelet y jouerait le rôle de modulateur en optimisant et en automatisant les opérations mentales en général.

## Références

1. Voogd J (2003) The human cerebellum. *J Chem Neuroanat* 26: 243-52
2. Voogd J (2004) Cerebellum and precerebellar nuclei. In: *The human nervous system*, Second edition. Elsevier. p 321
3. Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C (2008) *The human central system. A synopsis and atlas*. Fourth edition. Springer-Verlag, New York
4. Schmahmann JD, Doyon J, Toga AW *et al.* (2000) *MRI atlas of the human cerebellum*. Academic Press
5. Cajal SR (1911) *Histologie du système nerveux central de l'homme et des vertébrés*. T.II. Maloine
6. Palay SL, Chan-Palay V (1974) *Cerebellar cortex. Cytology and organization*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
7. Schilling K, Oberdick J, Rossi F *et al.* (2008) Besides Purkinje cells and granule neurons: an appraisal of the cell biology of the interneurons of the cerebellar cortex. *Histochem Cell Biol* 130: 601-15
8. Lange W (1995) Cell number and cell density in the cerebellar cortex of man and some other mammals. *Cell Tissue Res* 157: 115-24
9. Lainé J, Axelrad H (2002) Extending the cerebellar Lugaro cell class. *Neurosci* 115: 363-74
10. Mugnaini E, Sekerková G, Martina M (2011) The unipolar brush cell: a remarkable neuron finally receiving deserved attention. *Brain Res Rev* 66(1-2): 220-45
11. Lainé J, Axelrad H (1994) The candelabrum cell: a new interneuron in the cerebellar cortex. *J Comp Neurol* 339: 159-73
12. Harvey RJ, Napper RMA (1991) Quantitative studies of the mammalian cerebellum. *Prog Neurobiol* 36: 437-63
13. Korn H, Axelrad H (1980) Electrical inhibition of Purkinje cells in the cerebellum of the rat. *PNAS USA* 77-10: 6244-7
14. Chan-Palay V (1977) *Cerebellar dentate nucleus*. Springer-Verlag, New York



15. Ussisaari M, de Schutter E (2011) The mysterious microcircuitry of the cerebellar nuclei. *J Physiol* 589(14): 3441-57
16. Massion J (1967) The mammalian red nucleus. *Physiol Rev* 47: 383-436
17. Massion J (1988) Red nucleus: past and future. *Behav Brain Res* 28: 1-8
18. Ten Donkelaar HJ (1988) Evolution of the red nucleus and rubrospinal tract. *Behav Brain Res* 28: 9-20
19. Voogd J (2012) A note on the definition and the development of cerebellar Purkinje cell zones. *Cerebellum* 11: 422-425
20. Oscarsson O (1965) Functional organization of the spino- and cuneocerebellar tracts. *Physiol Rev* 45: 495-522
21. Brodal P, Bjaalie (1992) Organization of the pontine nuclei. *Neurosci Res* 13: 83-118
22. Schmähmann JD, Pandya DN (1997) The cerebrocerebellar system. *Int Rev Neurobiol* 41: 31-60
23. Brodal P (1987) Organization of cerebropontocerebellar connections as studies with anterograde and retrograde transports of HRP-GWA in the cat. In: *New concepts in cerebellar neurobiology*. King (ed), Alan Riss, Inc, New York, p 151
24. Saint-Cyr JA, Woodward DL (1980) Activation of mossy and climbing fiber pathways to the cerebellar cortex by stimulation of the fornix in the rat. *Exp Brain Res* 40: 1-12
25. Hoshi E, Tremblay L, Féger J, *et al.* (2005) The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci* 8: 1491-3
26. Bostan AC, Dum RP, Strick PL (2010) The basal ganglia communicates with the cerebellum. *PNAS USA* 107-18: 8452-6
27. Bostan AC, Strick PL (2012) The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev* 20-3: 261-70
28. Coffman KA, Dum RP, Strick PL (2011) Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. *PNAS* 108-38: 16068-73
29. Haines DE, Dietrichs E (1987) On the organization of interconnections between the cerebellum and hypothalamus. In: *New concepts in cerebellar neurobiology*. King (ed), Alan R Liss, Inc, New York, p 113
30. Asanuma C, Thatch WT, Jones EG (1983) Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. *Brain Res Rev* 5: 237-65
31. Asanuma C, Thatch WT, Jones EG (1983) Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey. *Brain Res Rev* 5: 267-97
32. Asanuma C, Thatch WT, Jones EG (1983) Brainstem and spinal projections of the deep cerebellar nuclei in the monkey, with observations on the brainstem projections of the dorsal column nuclei. *Brain Res Rev* 5: 299-322
33. Middleton FA, Strick PL (2001) Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 15: 700-12
34. Dum RP, Strick PL (2003) An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projection to the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 89: 634-9
35. Akkal D, Dum RP, Strick PL (2007) Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output. *J Neurosci* 27: 10659-73
36. Clower DM, West RA, Lynch JC, *et al.* (2001) The inferior parietal lobule is the target of output from superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *J Neurosci* 21: 6283-91
37. Middleton FA, Strick PL (2000) Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 31: 236-50
38. Middleton FA, Strick PL (1997) Dendate output channels: motor and cognitive components. *Prog Brain Res* 114: 555-68
39. Strick PL, Dum RP, Fiez JA (2009) Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci* 32: 413-34
40. Voogd J, Schraa-Tam CKL, van der Geest JN, *et al.* (2012) Visuomotor cerebellum in human and non human primates. *Cerebellum* 11: 392-410

41. Kheradmand A, Zee DS (2011) Cerebellum and ocular motor control. *Frontiers Neurol* 2: 1-15
42. Snider RS, Stowell AA (1944) Receiving areas of tactile, auditory and visual system in the cerebellum. *J Neurophysiol* 7: 331-57
43. Mottolese C, Richard N, Harquel S, Szathmari A, Sirigu A, Desmurget M (2013) Mapping motor representation in the human cerebellum. *Brain*. 136(Pt 1):330-42
44. Bleic S, Bogousslavsky J (2002) Cerebellar stroke. In: *The cerebellum and its disorders*. Manto and Pandolfo (eds), Cambridge University Press, p 202
45. Nieuwenhuys R (1967) Comparative anatomy of the cerebellum. In: *The cerebellum*. Fox and Snider (eds). Elsevier, New York
46. Larsell O (1967) The comparative anatomy and histology of the cerebellum. From myxinooids through birds. The University of Minnesota Press, Minneapolis
47. Balsters JH, Cussans E, Diedrichsen J *et al.* (2009) Evolution of the cerebellar cortex: The selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules. *NeuroImage* 49: 2045-52
48. Ramnani N, Behrens TE, Johansen-Berg H *et al.* (2006) The evolution of prefrontal inputs to the corticopontine system: diffusion imaging evidence from Macaque monkeys and humans. *Cereb Cortex* 16: 811-8
49. Smaers JB, Steele J, Zilles K (2011) Modeling the evolution of cortico-cerebellar systems in primates. *Ann NY Acad Sci* 1225: 176-90

## A. ÉLECTROPHYSIOLOGIE DU CERVELET

Le cervelet présente schématiquement deux étages interconnectés : le cortex et les noyaux profonds. Le cortex peut se concevoir comme une juxtaposition quasi cristalline de microcircuits centrés sur les cellules de Purkinje, à double entrée (fibres grimpantes et parallèles) et à sortie unique (l'axone GABAergique des cellules de Purkinje vers les noyaux profonds), auxquels s'associent des voies locales inhibitrices par les interneurones. Les neurones de projection des noyaux cérébelleux profonds intègrent, quant à eux, les signaux issus de collatérales des mêmes fibres grimpantes et moussues, des axones des cellules de Purkinje, et des interneurones locaux sont seuls à l'origine des efférences cérébelleuses et des interneurones. Les cellules de Purkinje et les neurones cérébelleux associés, lesquels reçoivent les mêmes afférences, participent à un même module fonctionnel appelé microzone/microcomplexe (voir fig. 13 du chapitre 2). Ces modules formeraient des réseaux associatifs capables d'apprentissage supervisé notamment sous l'action des fibres grimpantes qui modulent l'efficacité synaptique entre fibres parallèles et dendrites des cellules de Purkinje.

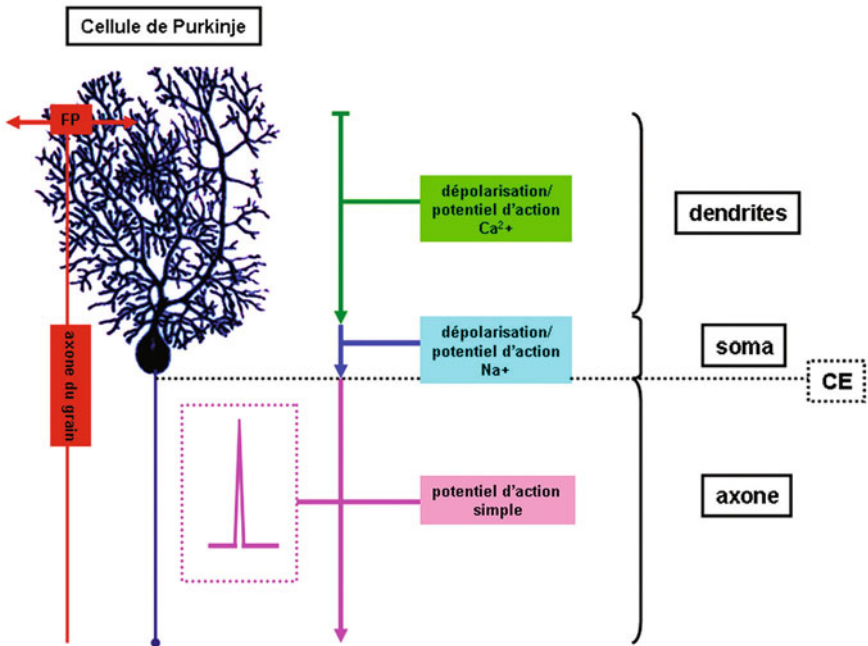
Au sein de ces microzones, les cellules de Purkinje et les neurones de projection des noyaux cérébelleux profonds possèdent une activité électrique spontanée à l'origine de potentiels d'action, activité qui est cependant étroitement contrôlée par l'ensemble de leurs connexions avec les autres neurones du réseau.

### Cellule de Purkinje : les potentiels d'actions simples et les potentiels d'actions complexes

La cellule de Purkinje émet deux types distincts de potentiel d'action : **les potentiels simples** (PS) spontanément ou sous l'action des fibres parallèles, et **les potentiels complexes** (PC) sous l'action des seules fibres grimpantes [1, 2]. PS et PC sont initiés au niveau distal du cône d'émergence de l'axone [3] et se propagent de manière centrifuge au sein de l'axone et de manière rétrograde vers le soma sans atteindre cependant les dendrites.

## Potentiel d'action simple

Le PS se caractérise par une unique dépolarisation d'une durée d'environ 1 ms et d'une fréquence variant de 0 à 250 Hz avec une moyenne autour de 50 Hz (fig. 1). Plusieurs fibres parallèles sont requises pour générer un PS [4, 5].



**Fig. 1** – Le potentiel d'action simple (PS). L'activation de la synapse entre fibres parallèles issues de l'axone descendant du grain, et l'épine dendritique de la cellule de Purkinje entraîne l'apparition d'un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE). Ce potentiel peut induire une dépolarisation ou des potentiels d'action calciques qui se propagent vers le soma. À ce niveau, une dépolarisation ou des potentiels d'action sodiques (et calciques) peuvent être générés et conduire à l'émission d'un PS (encadré en pointillé) au niveau du cône d'émergence (CE) de l'axone. Le PS chemine alors jusqu'à l'extrémité de l'axone. Le PS peut être aussi produit spontanément quand la cellule de Purkinje se trouve dans l'état dépolarisé UP (non représenté).

Isolée *in vitro*, la cellule de Purkinje possède une activité électrique endogène spontanée à l'origine d'une émission régulière et de haute fréquence (30-50 Hz) de PS. Cette activité devient irrégulière sous l'influence des interneurons inhibiteurs de la couche moléculaire. Enfin, la stimulation par les fibres parallèles *in vitro* s'accompagne habituellement d'un accroissement transitoire de la décharge de PS suivie par une inhibition de la cellule de Purkinje par ces interneurons. Il existerait une organisation spatiale de la stimulation des cellules de Purkinje : l'axone descendant des grains activerait un agglomérat (*patch*) de cellules de Purkinje sus-jacentes, tandis que les fibres parallèles diffuseraient l'activation plus à distance sur des rangées (*beam*) de

cellules de Purkinje et d'interneurones de la couche moléculaire contribuant à une inhibition de ces dernières.

Au niveau des épines dendritiques, la stimulation des cellules de Purkinje conduit à l'apparition d'un potentiel post-synaptique exciteur (PPSE) par l'activation glutamatergique des récepteurs AMPA. Ce PPSE active des conductances calciques à l'origine d'une dépolarisation en plateau lente et graduée ( $I_T/\text{Ca}_3$ ) voire de potentiels d'action ( $I_p$  notamment  $I_{P/Q}$ ) qui se déplacent vers le soma. Il convient de préciser que ces courants calciques dendritiques sont à la base de l'activité endogène des cellules de Purkinje, que d'autres canaux calciques sont aussi présents, de type L, N et R, que les potentiels d'action calciques peuvent naître en plusieurs endroits (« points chauds ») de l'arborescence dendritique, et qu'il s'y associe d'autres canaux, notamment potassium voltage-dépendants  $I_K$  et calcium-dépendants (BK, SK2,  $\text{KCa}_{3,1}$ ). Ces derniers canaux sont activés par le calcium entrant par les canaux de type P/Q pour BK et SK2, et de type T pour  $\text{KCa}_{3,1}$ . Ces conductances régulent la polarisation membranaire, donc l'excitabilité et la fréquence de décharge des cellules de Purkinje. En particulier, BK diminue la tendance à l'activité phasique et spontanée des cellules de Purkinje alors que  $\text{KCa}_{3,1}$  favorise les réponses aux activations phasiques par les fibres parallèles réalisant un filtrage passe-haut. Au niveau somatique, s'observent des dépolarisations en plateau et des potentiels d'action sodiques ou calciques [1]. Le soma dispose en effet de conductances sodiques inactivables et non inactivables, calciques, et potassiques voltages-dépendantes et calcium-dépendantes. Les potentiels d'action sodiques transmis au cône d'émergence de l'axone entraînent l'émission de PS. Les potentiels somatiques ne se propagent que modestement aux troncs dendritiques principaux par conduction électrotonique.

Les stimulations faibles ou au sein de synapses silencieuses concourent à moduler par le calcium la plasticité synaptique locale (épines dendritiques ou dendrioies) par l'augmentation du calcium intracellulaire due à l'activation de conductances calciques voltage-dépendante mais aussi par des récepteurs mGluR qui mobilisent le calcium séquestré dans le réticulum endoplasmique lisse. Cette importance biochimique du calcium impose une régulation très stricte de sa concentration au sein du cytoplasme par le truchement de protéines liantes (calbindine, calrétinine, calmoduline et parvalbulmine), d'extrusion par des pompes ATP-asiques ou des échangeurs  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  localisés dans la membrane plasmique, et de stockage dans le réticulum endoplasmique lisse par des pompes ATP-asiques [6].

Une forte excitation des cellules de Purkinje peut conduire à une inhibition transitoire et rétrograde des fibres parallèles et des interneurones inhibiteurs. Cette inhibition met en jeu la libération d'endocannabinoïdes (2-arachidonoylglycérol), secondaire à la dépolarisation membranaire ou à l'activation des récepteurs mGluR1 ou encore à l'émission de potentiels d'action calciques, et qui se fixe sur des récepteurs présynaptiques de type 1.

## Potentiel d'action complexe (PC)

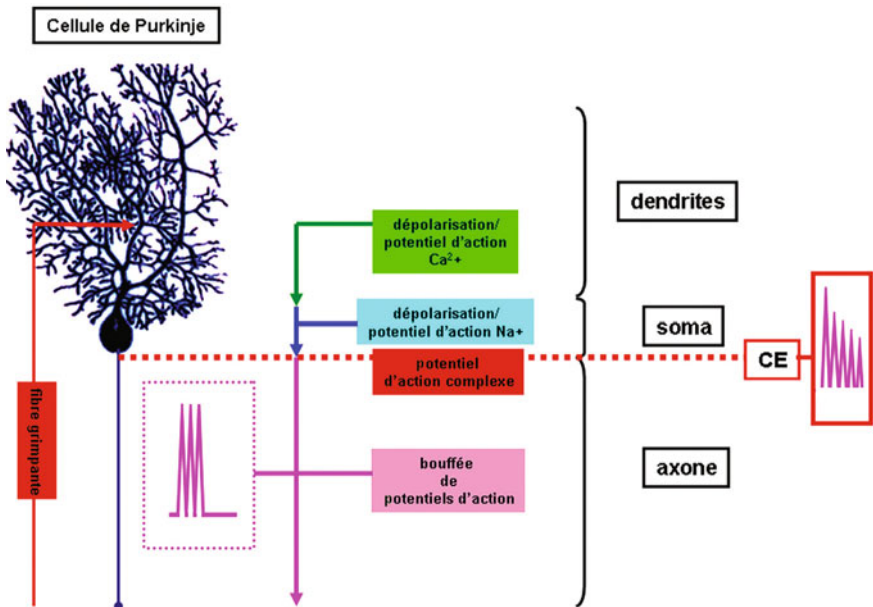
Le PC consiste en une bouffée de potentiels d'une dizaine de Hz et d'amplitude décroissante dont seuls quelques-uns seront effectivement conduits par l'axone (en moyenne, 2 à 3 de fréquence variable) (fig. 2). Une pause de vingt à trente de millisecondes, au cours de laquelle la cellule de Purkinje ne peut plus produire de PS, fait suite au PC [2-5].

La fibre grimpante provoque une dépolarisation des troncs dendritiques lisses primaires par activation des récepteurs AMPA. Ce PPSE induit au niveau dendritique l'émission de potentiels d'action calciques et, au niveau somatique, un PC. Les potentiels calciques de courte durée et de faible amplitude et dont peu parviennent jusqu'au soma, contrôleraient non pas l'émission des PC mais la durée de la pause qui leur succède. Cette pause jouerait un rôle important dans l'activation par désinhibition des cellules de Purkinje.

Des récepteurs NMDA peuvent aussi être recrutés par le glutamate et participeraient à la régulation de la plasticité synaptique (voir plus bas).

En conclusion, la cellule de Purkinje peut être divisée en deux grands compartiments :

- les dendrites incluant les épines, sièges de processus plastiques nécessitant du calcium ;
- le soma et l'axone qui intègrent les dépolarisations postsynaptiques, lequel soma peut générer des décharges phasiques.



**Fig. 2** – Le potentiel d'action complexe (PC). La stimulation synaptique des troncs dendritiques lisses par les fibres grimpantes issues des neurones de l'olive bulbaire peut provoquer l'émission d'un PC au niveau du cône d'émergence (CE) de l'axone. Ce PC se compose d'une bouffée de potentiels d'action sodiques d'amplitude décroissante et de haute fréquence (encadré en trait plein). Ce PC entraîne l'apparition d'une bouffée de potentiels d'action au niveau axonal suivie d'une pause (encadré en pointillé).

## Bistabilité des cellules de Purkinje

Les cellules de Purkinje alterneraient entre deux états fonctionnels réversibles UP et DOWN, caractérisés respectivement par un haut niveau de décharge spontanée et tonique de PS, et par un état quiescent lié à une hyperpolarisation membranaire [7, 8]. L'état UP résulte en particulier :

- de l'activation de canaux sodium persistants ( $I_{NaP}$ ) et de canaux cationiques hyperpolarisation-dépendants  $I_h$  lesquels maintiennent le potentiel membranaire près du seuil de décharge ;
- de la mise en jeu de canaux sodium de localisation axosomatique. La concentration intracellulaire en calcium varie régionalement selon l'état, plus importante dans les dendrites que dans le soma pour l'état UP, et inversement pour l'état DOWN.

La transition entre ces deux états peut être provoquée par les fibres parallèles (DOWN vers UP), par les interneurons de la couche moléculaire (UP vers DOWN), et par les fibres grimpantes dans les deux sens. La libération par les fibres grimpantes de *corticotropin-releasing factor* (CRF) capté par les récepteurs à la CRF de type 1 et 2 des cellules de Purkinje en favorise aussi la transition DOWN vers UP. Des enregistrements réalisés chez l'animal *in vivo* ont révélé qu'environ 50 % des cellules de Purkinje présentaient cette bistabilité tandis que les 50 % restantes émettaient toniquement des PS. Par ailleurs, cette bistabilité a été retrouvée au sein du vermis (lobule VI) et des hémisphères cérébelleux (crus II), mais non au sein du vestibulo-cervelet. Par conséquent, il n'est pas certain que toutes les cellules de Purkinje partagent cette propriété.

Il convient de mentionner qu'une activité trimodale des cellules de Purkinje liée à une oscillation lente et spontanée de son potentiel membranaire, a été aussi décrite. Cette activité endogène consiste en une succession de décharges toniques de potentiels sodiques puis phasiques de potentiels sodiques et calciques et enfin d'une période silencieuse d'hyperpolarisation de quelques secondes. Ce patron de décharge apparaîtrait en l'absence d'influence des fibres grimpantes.

Enfin, il importe de souligner que l'activation par les fibres moussues/axones des grains servirait à déterminer l'état UP ou DOWN de la cellule de Purkinje plutôt qu'à coder de l'information par la fréquence ou le profil temporel de leur décharge.

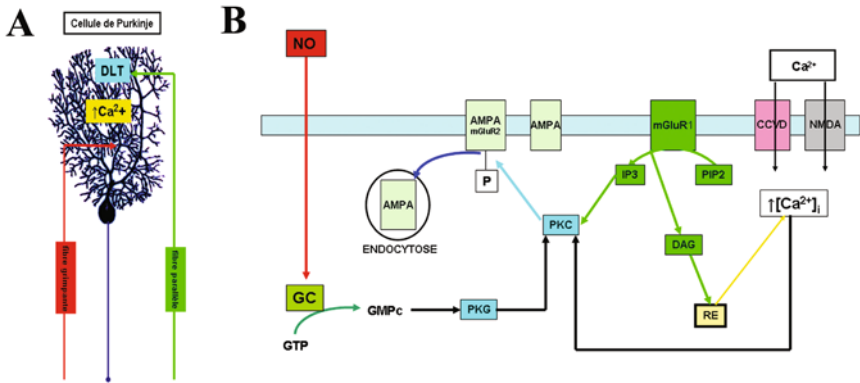
## Plasticité synaptique

La plasticité synaptique désigne la modulation de l'efficacité de la transmission synaptique à la base des processus d'apprentissage et de mémorisation, en particulier, de la mémoire procédurale motrice contrôlée par le cervelet.

Les synapses entre les fibres parallèles et les cellules de Purkinje peuvent subir une dépression à long terme (DLT ; LTD : *long-term depression*) (fig. 3A) ou une potentialisation à long terme (PLT ; LTP : *long-term poten-*



tiation) [9, 10]. Ces synapses revêtent une grande importance car l'activité des cellules de Purkinje influence celle des neurones de projection au sein des noyaux profonds qui constituent les seules sources des efférences cérébelleuses.



**Fig. 3** – La dépression à long terme (DLT/LTD). A. La stimulation successive par les fibres parallèles puis les fibres grimpantes d'une cellule de Purkinje entraîne une augmentation massive non linéaire de la concentration intracellulaire de calcium. Le calcium participe à un ensemble de réactions biochimiques à l'origine de la DLT des synapses entre fibres parallèles et cellules de Purkinje. B. Principales étapes biochimiques conduisant à la DLT par phosphorylation puis endocytose des récepteurs AMPA des cellules de Purkinje. Explication dans le texte. DAG : diacyl-glycérol ; GMPc : guanylate monophosphate cyclique ; GTP : guanylate triphosphate ; IP2 : inositol-biphosphate ; NO : protoxyde d'azote ; PIP2 : inositol-triphosphate ; PKC : protéine kinase C ; PKG : protéine kinase dépendante du GMPc ; P : phosphate ; PLC : phospholipase C ; RE : réticulum endoplasmique ; CCVD : canaux calciques voltage-dépendants.

La DLT résulte d'une internalisation des récepteurs AMPA postsynaptiques secondaire à une phosphorylation de leur sous-unité mGluR1, sous l'action d'une activation conjointe des fibres parallèles et des fibres grimpantes sur les cellules de Purkinje, ainsi que de la libération par les fibres parallèles de monoxyde d'azote (NO). La PLT, qui requiert aussi ces trois facteurs déclenchants, exerce, quant à elle, une action inverse sur ces synapses et peut ainsi prévenir tout risque de saturation. Elle est liée à une augmentation des récepteurs AMPA. Cependant, la PLT est induite par une stimulation à basse fréquence des seules fibres parallèles. Il convient de préciser que, *in vivo*, 85 % des synapses demeurent silencieuses probablement en raison de la DLT.

L'activation conjointe des fibres parallèles et grimpantes concourt à la stimulation des récepteurs ionotropes AMPA et NMDA, ainsi que des canaux calcium voltage-dépendants (CCVD) à l'origine d'une entrée massive de calcium dans le cytoplasme de la cellule de Purkinje [7] (fig. 3B). L'activation des récepteurs metabotropes mGluR2 recrute, quant à eux, la phospholipase C qui produit à partir du phosphatidyl-inositol- biphosphate (PIP2) du diacyl-glycérol (DG) et de l'inositol-triphosphate (IP3).



Le DG permet la libération du calcium stocké dans le réticulum endoplasmique lisse, alors que IP<sub>3</sub>, en association avec le calcium, active la protéine kinase C (PKC). Cette dernière enzyme phosphoryle une sérine de la sous-unité GluR2 du récepteur AMPA, qui alors se dissocie du restant du récepteur et interagit avec la protéine C kinase 1. Cela aboutit à l'endocytose du récepteur AMPA au sein de vésicules recouvertes de clathrine. Simultanément, la libération de monoxyde d'azote (NO) par les fibres parallèles provoque la synthèse de GMP cyclique via la guanylate cyclase, cause l'activation de la protéine kinase C qui inhibe à son tour les phosphatases. Cette intervention du NO est nécessaire à l'induction de la DLT. Cependant, bien d'autres facteurs participent à l'établissement de la DLT comme les récepteurs GluRδ2, les protéines kinases activées par le mitogène qui active la PKC, des facteurs libérés par les fibres grimpantes (*insuline-like growth factor*, *corticotropin-releasing factor*) qui agissent aussi sur la PKC, les récepteurs à la ryanodine ou le BNDF.

Le récepteur tétramérique GluRδ2 intervient très spécifiquement dans la formation des synapses entre fibres parallèles et cellules de Purkinje au cours du développement et lors de l'apprentissage (moteur) [11]. Il se produit, en effet, une interaction triadique entre la neurexine présynaptique et le récepteur GluRδ2 postsynaptique par l'intermédiaire de la glycoprotéine cérébelline 1 sécrétée par les grains. L'extrémité intracytoplasmique C-terminale du récepteur GluRδ2 apparaît, elle, indispensable à l'induction de la DLT.

Cette adaptation plastique des synapses s'observe aussi entre [9] :

- les interneurons de la couche moléculaire et les cellules de Purkinje au niveau des récepteurs GABA-A postsynaptiques ;
- les fibres moussues et grains dans la couche granulaire au niveau des récepteurs NMDA ;
- des fibres parallèles et des cellules de Golgi ;
- les collatérales des fibres moussues et neurones nucléaires au sein des noyaux cérébelleux profonds ;
- ainsi qu'entre les cellules de Purkinje et les neurones nucléaires.

Plus précisément, l'activation corrélée des fibres grimpantes et moussues entraîne simultanément une DLT entre fibres parallèles et cellules de Purkinje, ainsi qu'une PLT entre interneurons et cellules de Purkinje. *A contrario*, la seule activation des fibres parallèles à basse fréquence conduit à une modulation inverse des deux catégories de synapses précédentes. Enfin, les synapses concernées au sein des noyaux cérébelleux sont potentialisées quand l'activation des collatérales des fibres moussues précède l'inhibition due aux cellules de Purkinje, et déprimées dans l'ordre inverse de stimulation. Il s'ensuit que l'importance de la réponse des neurones nucléaires aux stimulations dépend du degré de sensibilisation à la fois des synapses activatrices (potentialisation) et des synapses inhibitrices (dépression).

## Entrées (*inputs*) du cervelet : les fibres moussues/parallèles et les fibres grimpantes

### Fibres moussues/parallèles

Les fibres moussues glutamatergiques activent, au sein des glomérules, les grains et les cellules de Golgi, lesquelles, à leur tour, peuvent inhiber les grains via le GABA. Dans le vestibulo-cervelet, les fibres moussues se connectent aussi aux cellules unipolaires à brosse. Les grains émettent un axone qui fait synapse le long de son trajet ascendant avec les cellules de Purkinje immédiatement sus-jacentes, et qui se divisent en fibres parallèles pour entrer en contact avec des cellules de Purkinje plus distantes et des interneurons (cellules de Golgi, cellules à paniers et cellules stellaires, notamment). Ainsi, l'axone ascendant des grains pourrait générer une activation directe locale d'un agrégat (*patch*) de cellules de Purkinje, et tandis que les fibres parallèles associées activeraient directement ou inhiberaient via les interneurons des rangées latérales (beam) de cellules de Purkinje joutantes. *In vivo*, une stimulation sensorielle périphérique se solde par une activation rapide et complexe des grains due d'abord à une voie, par exemple, spino-cérébelleuse puis à une voie cortico-ponto-cérébelleuse, et enfin à un circuit réverbérant non déterminé.

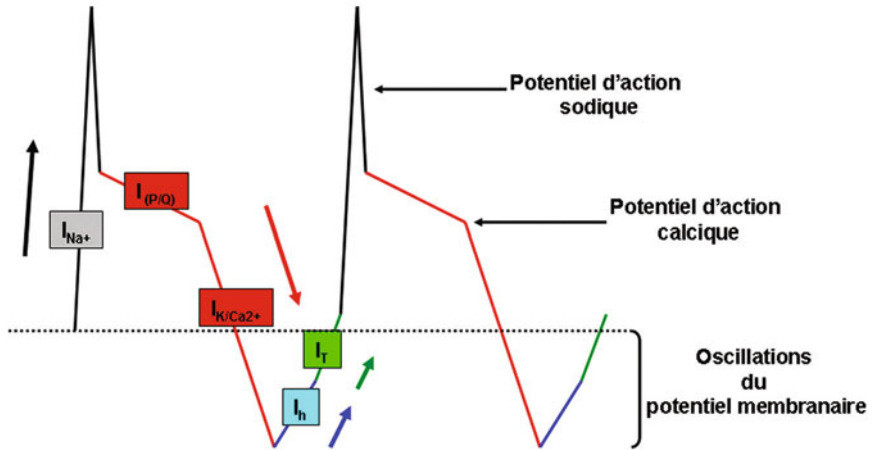
Les grains ne possèdent pas d'activité électrique de repos et répondent par un large PPSE lors de l'activation de leurs récepteurs AMPA et NMDA par le glutamate [12]. Leur stimulation par au moins deux fibres moussues suffit à provoquer la décharge de potentiels d'action sodiques selon deux modes : une décharge phasique en bouffée en réponse à une activation ponctuelle ou une décharge modulée en fréquence et prédominant dans le rythme thêta en réponse à une activation continue. À cette activation succède une inhibition GABAergique, d'environ 100 ms, des cellules de Golgi sur les grains directement (GABA-A), sur les fibres moussues (GABA-B) et sur elles-mêmes (mGluR). Les cellules de Golgi exercent une action à la fois phasique et tonique sur les grains, y compris en en régulant l'activité de base, et pourraient moduler l'état des récepteurs NMDA par la glycine [13, 14]. Des récepteurs métabotropes GABA-B aussi présents chez les grains permettraient de restaurer leur état de repos en cas de forte inhibition par le truchement de canaux potassiques entrant de rectification. De plus, les synapses entre fibres moussues et grains peuvent être le siège de DLT ou de PLT grâce à la mise en jeu différentielle des récepteurs NMDA et mGluR en fonction de la fréquence de stimulation (forte *versus* faible, respectivement) puis de cascade moléculaire postsynaptique dépendant du calcium et de la libération de NO.

Le glomérule longtemps considéré comme un simple relai apparaît donc comme un centre complexe d'intégration des signaux véhiculés par les fibres moussues. Différentes hypothèses ont été formulées quant à la nature des

opérations computationnelles glomérulaires notamment sous l'action des cellules de Golgi. Premièrement, par leur inhibition directe, ces cellules définissent une fenêtre temporelle précise d'une dizaine de millisecondes au cours de laquelle les signaux peuvent être transmis par les grains aux cellules de Purkinje sus-jacentes au sein d'une micro-zone. La couche granulaire s'apparente ainsi à un « filtre » temporel et spatial. Deuxièmement, l'étendue de ce filtre peut varier car les jonctions communicantes entre cellules de Golgi voisines peuvent coordonner des micro-zones distinctes. Or, ces cellules présentent une activité oscillatoire spontanée et auto-entretenu par un jeu complexe de canaux ioniques membranaires ( $i_h$ ,  $i_{Na-p}$ ,  $i_K$ ,  $i_{K-lept}$ ) dans la bande de fréquence  $\theta$  (1-10 Hz chez le rat). Cette activité rythmique peut ainsi synchroniser différentes micro-zones. Troisièmement, les gains et les cellules de Golgi filtrent les signaux en laissant passer préférentiellement ceux de haute fréquence ou de rythme  $\theta$ . Quatrièmement, l'inhibition latérale des cellules de Golgi sur les grains concourt à organiser la couche moléculaire selon un antagonisme centre-périphérie : les grains en périphérie du territoire occupé par la cellule de Golgi sont plus inhibés que ceux situés plus au centre. Cinquièmement, les phénomènes de DLT et PLT assurent un contrôle de l'efficacité synaptique entre grains et fibres moussues, ce qui joue un rôle dans les délais de transmission et dans l'apprentissage. En résumé, la couche moléculaire s'assimilerait à un ensemble de filtres spatiaux, temporels et fréquentiels reconfigurant les signaux des fibres moussues, modulables par la plasticité synaptique et par les afférences neuromodulatrices. La sérotonine active les cellules de Lugaro qui inhibent à leur tour les cellules de Golgi, et l'acétylcholine entraîne la libération de GABA par ces dernières dans le glomérule. L'importance des cellules de Golgi a été testée chez des souris mutantes qui en étaient dépourvues ou dont ces interneurons ont été spécifiquement inactivés, et lesquelles souffraient alors de troubles de la coordination motrice et d'ataxie.

## Fibres grimpantes

Les fibres grimpantes correspondent aux axones des neurones de projection du complexe de l'olive bulbaire (voir fig. 13 du chapitre 2). Ces neurones présentent une oscillation auto-entretenu et quasi sinusoïdale de leur potentiel membranaire, entre 1 et 15 Hz, qui peut mener à l'émission d'un ou plusieurs potentiels d'action au maximum d'amplitude de cette oscillation [15, 16]. Ces oscillations du potentiel membranaire naissent au sein des dendrites et se propagent vers l'axone où elles ont une amplitude néanmoins plus faible. Cette activité rythmique repose sur la collaboration de plusieurs canaux ioniques (fig. 4). Un courant calcique entrant apparaît par l'ouverture de conductances calciques de bas seuil de type T ( $I_T$ ) et dépolarise le neurone jusqu'au seuil de déclenchement de potentiels d'action sodiques  $I_{Na}$  et calciques de haut seuil  $I_{Ca(P/Q)}$ . Ces deux processus conduisent à une élévation de la concentration intracellulaire de calcium qui active des canaux potassiques  $I_{K(Ca)}$ . Le courant sortant de potassium hyperpolarise la cellule et

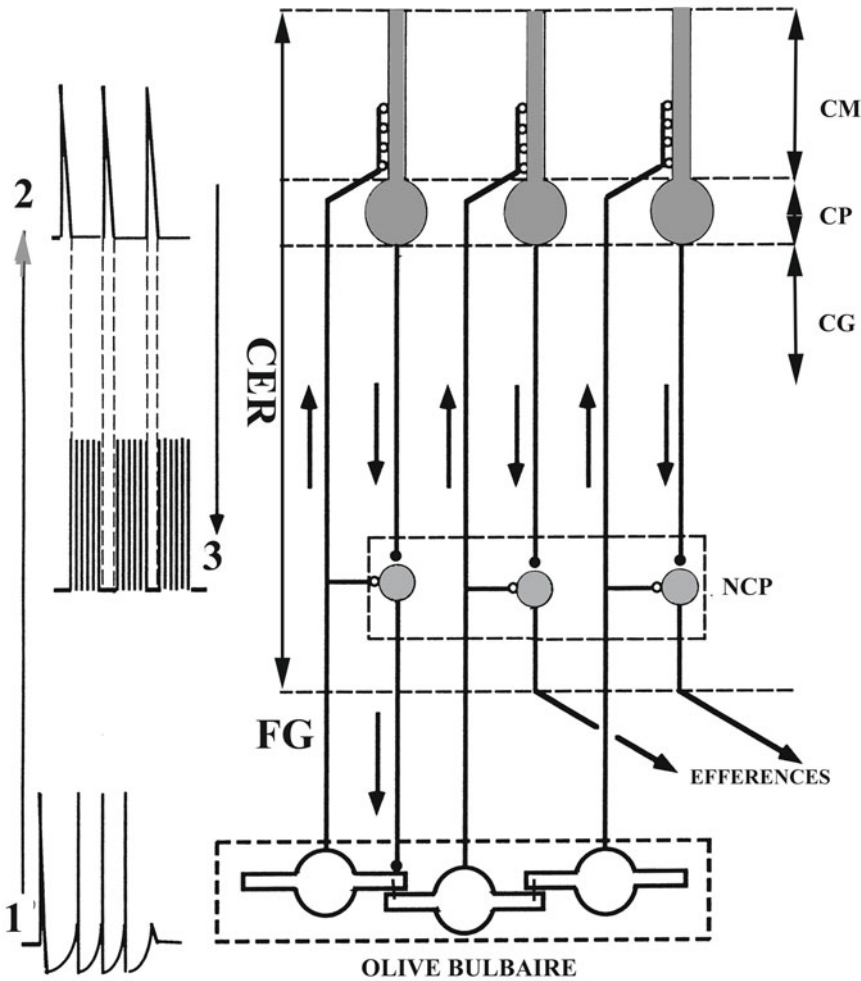


**Fig. 4** – Représentation schématisée de l'activité électrique oscillatoire et auto-entretenue d'un neurone olivaire. Au repos, un courant calcique ( $I_T$ ) dépolarise la membrane cellulaire jusqu'au seuil de déclenchement de potentiel d'action sodique rapide ( $I_{Na^+}$ ) et calciques en plateau ( $I_{P/Q}$ ). Cette dépolarisation inactive le canal  $I_T$  et désactive le canal  $I_h$  (non représenté). La repolarisation membranaire s'effectue progressivement en particulier via des canaux potassium dépendant du calcium ( $I_{K/Ca^{2+}}$ ). L'hyperpolarisation active un canal cationique ( $I_h$ ) lequel repolarise le neurone et finit par activer un canal calcique de bas-seuil ( $I_T$ ). Ce dernier canal à son tour dépolarise la membrane jusqu'au seuil d'activation de  $I_{Na^+}$ , ce qui relance le cycle.

active ainsi une conductance  $I_h$  qui dépolarise et recrute un nouveau canal  $I_T$ , ce qui relance le cycle. Le couplage par des jonctions communicantes de plusieurs de ces cellules semble nécessaire à cette rythmogenèse et contribue à synchroniser leur activité électrique spontanée ou induite par les afférences et à contraindre leur phase. Ce couplage dépend, par ailleurs, étroitement de l'action inhibitrice des projections nucléo-olivaires GABAergiques sur ces synapses électriques, capables de dissocier fonctionnellement les neurones olivaires et d'éliminer temporairement ces oscillations (fig. 5).

Les neurones olivaires peuvent émettre des bouffées de potentiels d'action au niveau du cône d'émergence de l'axone qui se déplacent de manière centrifuge le long des fibres grimpantes [17]. Plus précisément, un potentiel d'action sodique est produit au niveau du cône et se rétro-propage vers le soma puis les dendrites où il entraîne l'ouverture de canaux calciques à l'origine d'une dépolarisation (ADP : *after-depolarization*). Cette ADP gagne, à son tour, le soma puis l'axone où sont générés des potentiels d'action secondaires participant à la bouffée centrifuge. Ces potentiels se rétropropagent vers le soma et donnent de petites déflexions (*wavelets*) de l'ADP en raison de l'inactivation des canaux sodiques à ce niveau. Le nombre de potentiels secondaires de la bouffée axonale et de déflexions (*wavelets*) est inversement proportionnel à l'amplitude de l'oscillation du potentiel membranaire *in vivo* [18]. Ces résultats contredisent les données *in vitro* qui avaient montré une relation entre le nombre de potentiels et la phase de l'oscillation.

En résumé, un neurone olivaire active simultanément une rangée parasagittale de cellules de Purkinje qui émettent un PC et qui peuvent changer d'état UP/DOWN. Le couplage, par des jonctions communicantes, de plu-



**Fig. 5** – Les différentes étapes possibles de l'activation du système olivo-cérébelleux. 1. L'activité électrique oscillatoire des neurones olivaires de projection est transmise par les fibres grimpantes (FG) aux cellules de Purkinje (CP) et aux neurones des noyaux cérébelleux profonds (NCP) par une collatérale. 2. Cette activation rythmique est convertie en potentiels d'action complexes au niveau du cône d'émergence de l'axone et en bouffée de potentiels dans le restant de l'axone suivie d'une pause. 3. Il en résulte une inhibition GABAergique des neurones nucléaires pouvant être accompagnée d'une activation par désinhibition ou par échappement (« rebond »). Les neurones nucléo-olivaires activés découpleraient les neurones olivaires fonctionnellement asservis par les jonctions communicantes, et réguleraient ainsi l'activation et la synchronisation de rangées parasagittales de cellules de Purkinje. Ce système permettrait ainsi de coordonner temporellement l'activité des cellules de Purkinje et des neurones nucléaires associés. CER, cervelet ; CG, couche granulaire ; CM, couche moléculaire.

sieurs de ces neurones olivaires assure la corrélation temporelle de l'activité de plusieurs rangées de cellules de Purkinje selon des phases différentes. Ces cellules de Purkinje à leur tour influencent selon un patron temporel précis l'activité des neurones de projection et des neurones nucléo-olivaires au sein des noyaux profonds : les cellules de Purkinje dans l'état UP peuvent les inhiber directement voire les activer secondairement par « rebond », alors

que celles dans l'état DOWN peuvent les activer par désinhibition. Rappelons que cette influence dépend aussi de la plasticité à court et long terme des synapses concernées. Les projections nucléo-corticales permettent enfin une ségrégation fonctionnelle en découplant voire en supprimant l'activité de groupes de neurones olivaires.

La nature précise du signal transmis par l'olive et par les fibres grimpantes reste cependant débattue. Plusieurs hypothèses parfois non contradictoires ont été formulées. L'activité des fibres grimpantes pourrait fournir :

- un message d'erreur reflétant l'inadéquation entre le mouvement exécuté et le mouvement souhaité ;
- un détecteur de nouveauté concernant des stimulations sensorielles inattendues ;
- un processus de régulation du degré d'activation locale des cellules de Purkinje pour éviter leur saturation en les inhibant ou en induisant une DLT ;
- un signal temporel destiné à synchroniser l'activité de groupe de cellules de Purkinje ;
- ou encore un signal d'association entre un stimulus conditionnel et un stimulus non conditionnel dans le cas de l'apprentissage d'un réflexe conditionné.

---

## **Sorties (*outputs*) du cervelet : les neurones de projections des noyaux cérébelleux profonds**

Ces neurones déchargent spontanément au repos des potentiels d'action à une fréquence comprise entre 15 et 50 Hz, de sorte que leur activité peut être augmentée ou diminuée par rapport à cette activité de base [19, 20]. Leur activation est provoquée par les collatérales glutamatergiques des fibres moussues et des fibres grimpantes, tandis que leur inhibition est causée par les projections GABAergiques des cellules de Purkinje et d'interneurones locaux. Ainsi, la stimulation d'une fibre parallèle (et/ou grimpante) entraînera successivement une activation directe puis une inhibition indirecte, via les cellules de Purkinje, des neurones nucléaires. Cependant, plusieurs facteurs conditionnent le profil d'activation de ces neurones :

- le site d'activation (dendritique distal pour les collatérales *versus* dendritique proximal et somatique pour les cellules de Purkinje) ;
- la plasticité synaptique mentionnée au-dessus ;
- la synchronisation de leurs entrées (par exemple, l'inhibition serait d'autant plus forte qu'elle serait exercée par l'action simultanée et convergente de plusieurs cellules de Purkinje sur un même neurone nucléaire) ;
- et la durée de l'hyperpolarisation induite par les cellules de Purkinje.

En effet, il est démontré *in vitro* qu'une forte hyperpolarisation des neurones nucléaires peut être suivie par une activation transitoire d'échappement, dite « de rebond » (dépolarisation ou potentiel d'action) consécutive

à la mise en jeu de canaux calciques de type T. L'existence *in vivo* et le rôle éventuel de cette activité de rebond restent cependant discutés.

Par conséquent, l'activation des neurones de projection serait commandée par les fibres moussues, les fibres grimpantes et par une pause de l'activité des cellules de Purkinje. Mais cette activation serait modulée, à tout le moins, par l'ordre de succession de ces influences et par leur poids synaptique (neuroplasticité). Ainsi, la stimulation à haute fréquence de la synapse entre cellule de Purkinje et neurone nucléaire de projection entraîne une dépression à court terme de cette même synapse. Des études ont d'ailleurs montré l'existence d'activation des neurones nucléaires malgré l'activation simultanée de cellules de Purkinje associées, probablement en raison d'une DLT de leurs synapses communes. Il doit donc exister une grande diversité de réponses des noyaux cérébelleux profonds aux excitations qui leur parviennent.

---

## **Corrélations anatomo-fonctionnelles des boucles cortico-cérébelleuses**

### **Exemple de la voie dentato-thalamo-corticale chez le singe (néocervelet moteur)**

Chez le singe, des microstimulations du noyau dentelé induisent des mouvements simples des doigts et des mains accompagnés d'ajustements posturaux et des mouvements complexes des membres postérieurs [21, 22]. *In vivo*, la décharge des neurones de projection des noyaux dentelés précède les activités corticales motrices et musculaire ipsilatérale, et manifeste peu ou pas de corrélation avec des paramètres cinématiques ou dynamiques à l'exception de la direction et de la vitesse du mouvement [23, 24]. Toutefois, des corrélations ont été enregistrées entre ces décharges et, d'une part, les fuseaux neuromusculaires préalablement à l'exécution de mouvement de poursuite lente du bras, et, d'autre part, des stimuli pour informer l'animal de l'action à réaliser [25, 26]. L'inactivation temporaire des noyaux dentelés cause une augmentation du temps de réaction, des erreurs de restitution d'une séquence motrice préalablement apprise, des troubles de la coordination visuo-manuelle, une altération de la vitesse et de la précision des mouvements balistiques (dysmétrie), et une incapacité à alterner des mouvements rapides (adiadococinésie). En outre, une lésion subtotale des noyaux dentelés et/ou interposés s'accompagne de co-contractions, ce qui pourrait s'expliquer par l'existence de projections cérébello-thalamo-corticales sur des interneurons inhibiteurs des neurones cortico-spinaux commandant aux muscles antagonistes.

Au sein du thalamus cérébelleux, les neurones de projection présentent des champs récepteurs liés à la sensibilité profonde d'un muscle, d'un groupe de muscles synergistes ou d'une articulation [27-29]. Cela témoigne d'une importante convergence des afférences cérébello-thalamiques. La fréquence de décharge des neurones thalamiques s'accroît majoritairement après celle



des neurones du cortex moteur, mais avant l'apparition d'une activité électromyographique (EMG), puis se renormalise avant la fin de la décharge phasique corticale. Ces décharges thalamiques semblent se corrélérer à la durée du mouvement dans une direction qu'il soit volontaire ou réflexe, et plutôt polyarticulaire. Les deux principales régions thalamiques cérébelleuses motrices, les noyaux ventro-postéro-latéral oral (VPLo) et X, contribuent différemment. Le noyau X dont la lésion entraîne un important allongement du temps de réaction et des anomalies de mouvements surtout dirigés vers une cible visuelle, prendrait en charge la programmation motrice en fonction de stimuli extérieurs. Le VPLo, dont l'inactivation provoque une hémiplégie transitoire et des erreurs motrices, régulerait l'exécution du mouvement.

À l'étage cortical, l'inactivation des connexions thalamiques se traduit par une augmentation des latences de décharges des neurones cortico-spinaux sans modifier cependant leur activité moyenne [30].

En résumé, le néocervelet (moteur) serait donc recruté centralement avant la réalisation du mouvement et en même temps que le cortex moteur probablement par des afférences cortico-ponto-cérébelleuses. Il participerait à la programmation des mouvements notamment distaux, complexes et balistiques, et exercerait une action phasique et facilitatrice sur le cortex.

## **Intégration cortico-nucléaire : exemple du réflexe conditionné du clignement de la paupière chez le lapin**

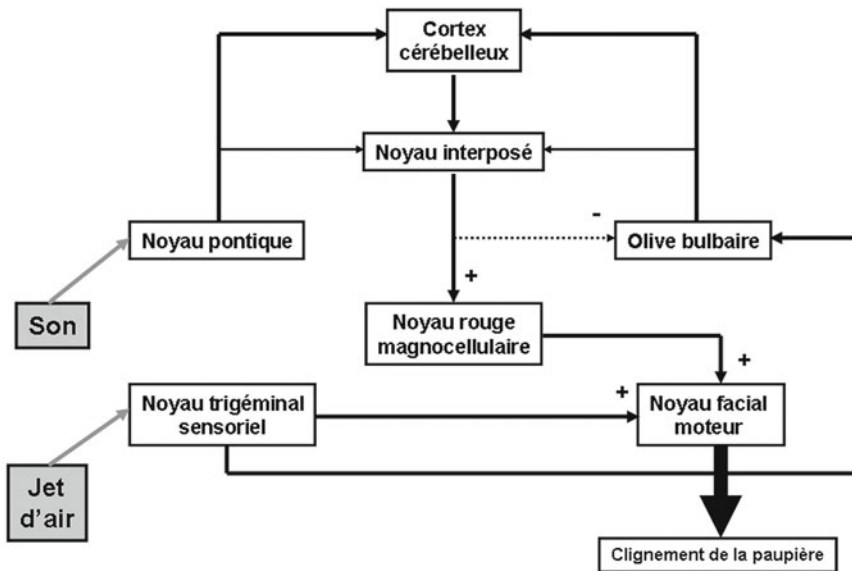
Le réflexe conditionné qui constitue une forme simple d'apprentissage a été utilisé pour déterminer le rôle du cortex cérébelleux et de ses noyaux profonds.

Ainsi, la tâche consiste en l'association d'un signal sonore (stimulus conditionnel) avec un jet d'air sur la cornée (stimulus non conditionnel) à l'origine d'un clignement de la paupière du lapin (réponse conditionnelle) [31, 32]. Dès que le conditionnement est acquis, le signal sonore suscite un clignement préventif de la paupière anticipant la projection d'air (réponse non conditionnelle).

D'un point de vue anatomique, le signal sonore est transmis au cervelet (lobule VI et noyau interposé antérieur) par la voie cortico-ponto-cérébelleuse et donc par les fibres moussues, tandis que la stimulation cornéenne par le jet d'air emprunte la voie trigémino-olivaire et donc les fibres grimpantes (fig. 6). Les cellules de Purkinje se projettent sur le noyau interposé, lequel se connecte via le noyau rouge magnocellulaire au noyau trigéminal moteur. Ainsi le cervelet peut réguler le clignement de la paupière par cette voie. Chez l'humain, l'IRMf a montré une activation bilatérale à prédominance ipsilatérale du lobule VI et de crus I dans l'acquisition de ce réflexe [33].

Durant le conditionnement, le signal sonore produit une activation asynchrone des grains et, par leur biais, des cellules de Purkinje, lesquelles inhibent les neurones du noyau interposé. Le jet d'air provoque une dépression à long terme des synapses entre fibres parallèles et cellules de Purkinje stimulées par les fibres grimpantes. Il en résulte une activation par désinhibition du noyau interposé. Les autres synapses sont, elles, potentialisées.





**Fig. 6** – Circuit sous-tendant le réflexe conditionné du clignement de la paupière sous l'action d'un jet d'air sur la cornée (stimulus non conditionnel), chez le lapin, passant par le cervelet (lobule VI et noyau interposé) et le noyau rouge magnocellulaire, le son constituant le stimulus conditionnel.

Après le conditionnement, les cellules de Purkinje présentent un profil dual d'activation dans le temps : d'abord sous l'action des grains et des synapses potentialisées, une activation conduisant à une inhibition du noyau interposé, ensuite une pause à l'origine d'une activation du noyau interposé et du noyau facial moteur via le noyau rouge. Les connexions entre noyau interposé et noyau de l'olive bulbaire permettraient d'inhiber la réponse des fibres grimpantes une fois le conditionnement acquis.

Il a été aussi démontré que ce conditionnement ne peut s'établir que s'il existe un délai minimal d'environ 100 millisecondes entre le début de chaque stimulus. Il faut, en effet, que l'activation du noyau interposé tienne compte des délais de transmission de l'influx le long de la voie interposito-rubro-faciale pour déclencher le clignement au moment opportun. Des lésions du cortex cérébelleux ont par ailleurs entraîné des altérations du profil temporel d'activation des cellules de Purkinje et donc du noyau interposé. De plus, l'injection de molécules antagonistes des récepteurs GABAergiques affectant les synapses entre interneurons inhibiteurs et cellules de Purkinje perturbe la dépression à long terme. Il s'ensuit que le cortex cérébelleux calculerait et prédirait le moment approprié d'activation des noyaux profonds en fonction du stimulus déclencheur et des délais de transmission. Enfin, certains résultats suggèrent une potentialisation des synapses entre collatérales des fibres moussues et neurones du noyau interposé. Ce mécanisme assurerait un apprentissage au sein des noyaux cérébelleux guidé par les cellules de Purkinje.

En conséquence, le cortex cérébelleux s'apparenterait à un réseau associatif doué d'apprentissage supervisé (par modulation de l'efficacité synaptique

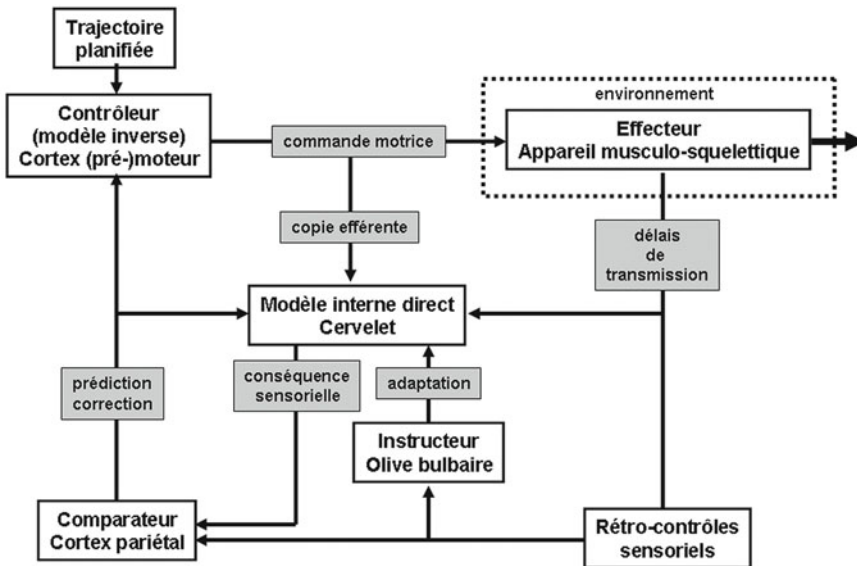
par les fibres grimpantes) et de capacité prédictive contrôlant le décours temporel d'activation des noyaux profonds. Il reste cependant à démontrer que ces résultats s'appliquent à toutes les subdivisions du cervelet. Sans être indispensable à l'exécution du mouvement, le cervelet en optimiserait certains paramètres.

## Modèles internes

D'un point de vue computationnel, plusieurs hypothèses ont été avancées pour décrire le rôle possible du cervelet dans le contrôle et l'apprentissage du mouvement [34, 35]. Toutes ces hypothèses reposent sur le principe suivant : le cervelet disposerait d'un répertoire flexible de transformations sensorimotrices acquis au cours de l'apprentissage. Ce répertoire constituerait un modèle interne de « l'objet » à contrôler par exemple le système musculo-squelettique dans un environnement donné. Premièrement, le cervelet pourrait implémenter un modèle inverse transformant un mouvement planifié en commande motrice effective. Cette commande pourrait d'ailleurs ne concerner que des ajustements de la commande principale issue du cortex moteur en fonction des contraintes biomécaniques de l'effecteur (raideur, viscosité, inertie, couples de force...) et environnementales (gravité...). Néanmoins, pour le néocervelet, il existe peu de corrélation entre la décharge des cellules de Purkinje et du noyau dentelé avec des paramètres dynamiques (et cinématiques). En revanche, les modèles inverses pourraient être employés par le spino-cervelet et le lobe flocculo-nodulaire capables de contrôler directement des centres moteurs sous-corticaux comme les noyaux des paires crâniennes ou les motoneurones médullaires. Deuxièmement, il pourrait être le siège de modèles internes dynamiques déterminant l'état futur d'un effecteur en fonction d'une copie éfférente de la commande motrice. Un tel modèle pourrait représenter une primitive motrice. Troisièmement, le cervelet pourrait instancier un modèle interne direct prédisant les conséquences sensorielles de la commande motrice. Cette dernière possibilité offre plusieurs avantages (fig. 7). D'abord, ces conséquences pourraient être utilisées afin de simuler mentalement le mouvement, comme dans l'imagerie mentale, voire de corriger la commande motrice virtuelle. Ensuite, ces conséquences anticipées pourraient être comparées aux réafférences sensorielles engendrées par le mouvement lui-même : en cas d'identité, ces afférences seraient filtrées, et, en cas de discordance, un signal d'erreur serait généré au sein de l'olive bulbaire, et envoyé vers le cortex pour corriger la commande motrice et vers le cervelet pour adapter le modèle interne. Ce dispositif permettrait, en outre, de pallier les délais de transmission trop longs qui empêchent d'utiliser en continu et en temps réel les informations sensorielles périphériques. De plus, la comparaison pourrait aussi être faite entre les conséquences anticipées et la trajectoire souhaitée dans le cortex pariétal, ce qui assurerait alors un pilotage proactif du mouvement complètement affranchi des rétrocontrôles sensoriels. Enfin, ces hypothèses ne sont pas incompatibles entre elles : le cervelet pourrait implémenter à la fois un modèle inverse et/ou un modèle direct sensoriel

[36]. Plus précisément, le couplage d'un modèle inverse (primitive motrice) avec un modèle direct (mouvement prédit ou conséquence sensorielle) définirait un module fonctionnel élémentaire, lequel serait sélectionné dans un contexte sensori-moteur et environnemental déterminé. Le modèle direct intervient ainsi dans la configuration du modèle inverse au cours de l'apprentissage (supervisé) et dans l'adaptation ponctuelle en fonction des contraintes extérieures rencontrées. Ces modules pourraient être recrutés indépendamment les uns des autres pour des activités distinctes, ou de conserve comme dans le cas de synergies motrices. D'ailleurs, dans ce dernier cas, l'olive bulbaire pourrait non seulement signaler des erreurs motrices mais aussi coordonner temporellement l'activation de plusieurs modules complémentaires. La région latérale des hémisphères cérébelleux du lobe postérieur stockerait ces modèles internes notamment proactifs. Le lobe antérieur du cervelet apparaît, quant à lui, plus dépendant des afférences sensorielles périphériques.

Certains auteurs [37] ont postulé que ces modèles internes pouvaient également être mis à profit pour réguler les fonctions cognitives et émotionnelles.



**Fig. 7** – Le modèle interne sensoriel direct. Le cervelet pourrait implémenter un modèle interne lui permettant de prédire les conséquences sensorielles à partir d'une copie de la commande motrice générée au sein du cortex (pré-)moteur. Cette prédiction serait comparée aux réafférences sensorielles consécutives au mouvement au sein du cortex pariétal et/ou de l'olive bulbaire. En cas de discordance entre prédiction et afférences, un signal d'erreur serait envoyé au cortex pour corriger la commande motrice, et au cervelet pour adapter le modèle interne.

## Références

1. Llinas R, Sugimori M (1980) Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices. *J Physiol (Lond)* 305: 171-95
2. Llinas R, Sugimori M (1980) Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices. *J Physiol (Lond)* 305: 197-213

3. Davie JT, Clark BA, Häusser M (2008) The origin of the complex spike in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci* 28: 7599-609
4. De Zeeuw CI, Hoebeek FE, Bosman LWJ, *et al.* (2011) Spatiotemporal firing patterns in the cerebellum. *Nature Rev Neurosci* 12: 327-44
5. Schmolensky MT, Weber JT, De Zeeuw CI, Hansel C (2002) The making of a complex spike: ionic composition and plasticity. *Ann NY Acad Sci* 978: 359-90
6. Kitamura K, Kano M (2012) Dendritic calcium signalling in cerebellar Purkinje cell. *Neural Netw* (sous presse)
7. Engbers JD, Fernandez FR, Turner RW (2012) Bistability in Purkinje neurons: Ups and downs in cerebellar research. *Neural Netw* (sous presse)
8. Rokni D, Tal Z, Yarom Y (2009) Regularity, variability and bi-stability in the activity of cerebellar Purkinje cells. *Frontiers Cell Neurosci* 3: 1-9
9. Ito M (2001) Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 81: 1143-95
10. Gao Z, Beugen BJ, De Zeeuw CI (2012) Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. *Nature Rev Neurosci* 13: 1-17
11. Mishina M, Uemura T, Yasumura M, Yoshida T (2012) Molecular mechanism of parallel fiber-Purkinje cell synapse formation. *Frontiers Neural Circuit* 6-article 90: 1-9
12. D'Angelo E (2011) The cerebellar granule cell. (<http://www-3.unipv.it/dsffcm/pagine/labs/dangelo/pdf/THE%20CEREBELLAR%20GRANULE%20CELL.pdf>)
13. D'Angelo E (2008) The critical role of Golgi cells in regulating spatio-temporal integration and plasticity at the cerebellum input stage. *Front Neurosci* 2: 3546
14. Galliano E, Mazzarello P, D'Angelo E (2010) Discovery and rediscoveries of Golgi cells. *J Physiol (Lond)* 588: 3639-55
15. Llinas R, Walton KR (1990) Cerebellum. In: Sheperd GM (ed) *The synaptic organization of the brain*, Oxford University Press, p 214
16. Jacobson GA, Rokni D, Yarom Y (2008) A model of the olivo-cerebellar system as a temporal pattern generator. *TINS* 31: 617-25
17. Mathy A, Ho S, Davie JT, *et al.* (2009) Encoding of oscillations by axonal bursts in inferior olive neurons. *Neuron* 62: 388-99
18. Bazzigaluppi P, De Gruijl JR, van der Giessen RS, *et al.* (2012) Olivary subthreshold oscillations and burst activity revisited. *Front Neur Circuits* 6-91: 1-13
19. Zheng N, Raman IM (2010) Synaptic inhibition, excitation, and plasticity in neurons of the cerebellar nuclei. *Cerebellum* 9: 56-66
20. Uusisaari M, De Schutter E (2011) The mysterious microcircuitry of the cerebellar nuclei. *J Physiol* 589: 3441-57
21. Thach WT, Perry JG, Kane SA, Goodkin HP (1993) Cerebellar nuclei, rapid alternating movements, motor somatotopy, muscle synergy. *Revue Neurol (Paris)* 149: 607-28
22. Rispal-Padel L, Circata F, Pons C (1982) Cerebellar nuclear topography and synergistic movements in alert baboon (Papio Papio). *Exp Brain Res* 74: 365-80
23. MacKay WA (1988) Unit activity in the cerebellar nuclei related to arm reaching movements. *Brain Res* 442: 240-54
24. Fortier PA, Smith AM, Kalaska JF (1993) Comparison of cerebellar and motor cortex activity during reaching: directional tuning and response variability. *J Neurophysiol* 69: 1136-49
25. Thach WT, Perry JG, Schieber MH (1982) Cerebellar output: body maps and muscle spindles. In: Palay SL and Chan-Palay V (eds), *Cerebellum-New Vistas*. Springer-Verlag, Berlin, p 440
26. Chapman CE, Spidialeri G, Lamarre Y (1986) Activity of dentate neurons during arm movements triggered by visual, auditory and somesthetic stimuli in monkey. *J Neurophysiol* 55: 203-26
27. Butler EG, Horne MK, Rawson JA (1992) Sensory characteristics of monkey thalamic and motor cortex neurones. *J Physiol (Lond)* 445: 1-24
28. Butler EG, Horne MK, Hawkins NJ (1992) The activity of monkey thalamic and motor cortical neurones in skilled, ballistic movement. *J Physiol (Lond)* 445: 25-48

29. Butler EG, Horne MK, Rawson JA (1992) A frequency analysis of neuronal activity in monkey thalamus, motor cortex and electromyograms in wrist oscillations. *J Physiol (Lond)* 445: 49-68
30. Spidialeri G, Busby L, Lamarre Y (1983) Fast ballistic arm movements triggered by visual, auditory and somesthetic stimuli in the monkey. II. Effects of unilateral dentate lesion on discharge of precentral cortical neurons and reaction time. *J Neurophysiol* 50: 1359-79
31. MacCormick DA, Steinmetz JE, Thompson RF (1984) Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response. *Science* 223: 296-9
32. Medina JF, Nores WL, Phyama T, Mauk MD (2000) Mechanism of cerebellar learning suggested by eyelid conditioning. *Curr Opin Neurobiol* 10: 717-24
33. Gerwig M, Kolb FP, Timman D (2007) The involvement of the human cerebellum in eyeblink conditioning. *Cerebellum* 6: 38-57
34. Kawato M, Furukawa K, Suzuki R (1987) A hierarchical neural network model for control and learning of voluntary movements. *Biol Cybern* 57: 169-85
35. Imamizu H, Kawato M (2012) Cerebellar internal models: implications for the dexterous use of tools. *Cerebellum* 11: 325-35
36. Kawato (1999) Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr Opin Neurobiol* 9: 718-27
37. Ito M (2008) Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nature Neurosci* 9: 304-13

---

## B. APPROCHE PHYSIOLOGIQUE EN VUE DE L'INTERPRÉTATION DES DÉFICITS CLINIQUES

Le cervelet participe à la planification des activités motrices et mentales [1]. Sur le plan moteur, il joue un rôle déterminant dans la coordination des activités musculaires volontaires, en agissant sur plusieurs paramètres de la programmation motrice. Les microcircuits cérébelleux calculent les durées des contractions musculaires et le moment précis de l'activation des groupes musculaires agonistes, antagonistes et synergiques. Le cervelet contribue à la modulation des intensités des activités musculaires, notamment lorsque les caractéristiques mécaniques des articulations (état d'inertie, *damping*) sont modifiées [2, 3]. Il joue aussi un rôle déterminant dans les phénomènes d'apprentissage moteur et la mise à jour (*update*) des schémas moteurs internes. Sur le plan des opérations cognitives, on considère que le cervelet élabore des modèles internes selon une procédure proche de celle utilisée pour les activités motrices : un modèle mental d'une idée ou d'un concept est généré par le cortex associatif temporo-pariétal. Le cortex préfrontal manipule ensuite ces modèles internes, lesquels sont alors envoyés au cervelet qui les copie et assure leur mise à jour et les corrections éventuelles. Par ailleurs, les circuits cérébello-corticaux sont déterminants pour les fonctions exécutives, c'est-à-dire les capacités à orchestrer les opérations cognitives en vue d'atteindre un but précis. De plus, il est actuellement admis que le cervelet participe à la régulation des processus émotionnels.

## Contrôle oculomoteur

Le cervelet intervient dans le contrôle de la fixation oculaire, de la métrique des saccades oculaires, de la poursuite oculaire, du réflexe vestibulo-oculaire (VOR) et des réflexes optokinétiques (OKN : lorsqu'une cible se déplace rapidement).

Le maintien du regard dépend des noyaux vestibulaires et du noyau *prepositus hypoglossi* (par un mécanisme d'intégration au sens mathématique du terme du signal de vitesse en signal de position). Une anomalie de ce circuit participe à la genèse du *gaze-evoked nystagmus* (GEN ; les globes oculaires en position latérale dévient lentement vers la position centrale en raison de forces viscoélastiques et sont redirigés latéralement vers la cible par une saccade) et du nystagmus de rebond (GEN suivi d'un nystagmus dans la direction opposée).

Les saccades correspondent à des mouvements conjugués des yeux assurant une projection de l'image sur la fovéa. La circuiterie contrôlant les saccades oculaires inclut le cervelet, la PPRF (formation réticulée pontine paramédiane), ainsi que le noyau du nerf VI pour les saccades horizontales et le noyau rostral interstitiel du fascicule longitudinal médian (riMLF) pour les saccades verticales. Le vermis dorsal est particulièrement impliqué dans la programmation des saccades, notamment les lobules VI/VII et la portion caudale du noyau fastigial.

La poursuite oculaire consiste en des mouvements conjugués des yeux permettant de suivre le déplacement continu d'une cible. Lorsque le gain de la poursuite est réduit, les yeux ne parviennent pas à suivre correctement la cible car leur vitesse de déplacement est inférieure à la vitesse de déplacement de la cible. Aussi, des saccades (dites de type *catch-up*) sont-elles nécessaires pour restaurer la position de l'image sur la fovéa. On parle de poursuite saccadée. Ce signe est très sensible mais peu spécifique en termes de localisation d'une lésion cérébrale.

Grâce au VOR, la vision est stabilisée durant les mouvements de rotation de la tête. Le cervelet contribue au calcul du gain du VOR (c'est-à-dire du rapport des vitesses du globe oculaire et de la tête). La suppression visuelle du VOR (on demande au sujet de fixer une cible qui se déplace avec le mouvement de la tête) est altérée chez les patients cérébelleux. Le VOR linéaire (LVOR) est déclenchée par une accélération linéaire (le long de l'axe interaural) stimulant les otolithes. Le VOR, le LVOR et l'initiation du réflexe OKN sont perturbées chez un grand nombre de patients cérébelleux présentant une atteinte du vestibulo-cerebellum (lobe flocculo-nodulaire, parafocculus et uvula).

---

## Contrôle de la parole

Les lésions des régions paravermiennes supérieures sont fréquemment associées à des déficits de parole. La circuiterie contrôlant la parole peut être

divisée en une boucle (1) préparatoire impliquant l'aire motrice supplémentaire, le cortex frontal dorsolatéral incluant l'aire de Broca, la région insulaire antérieure et les portions supérieures du cervelet, et (2) une boucle exécutive composée du cortex sensorimoteur, des noyaux de la base, du thalamus et des portions inférieures du cervelet.

---

## Mouvements des membres

Le noyau interposé participe aux réflexes somesthésiques permettant de maintenir la position d'un membre et de corriger des mouvements erronés. Il module l'excitabilité du cortex moteur et le gain des réflexes d'étirement en agissant sur les motoneurons spinaux de type gamma.

Le noyau dentelé participe à l'initiation du mouvement déclenché par la vision ou auto-initié. Il contribue à la régulation du temps de réaction. Il coordonne les activités musculaires lors de mouvements mono- et pluri-articulaires, en particulier vers une cible déterminée lors d'un guidage visuel. Avec le cortex cérébelleux latéral, il calcule et prédit plusieurs paramètres associés à l'exécution des mouvements rapides : moment de mise en action des différents groupes musculaires, modulation de l'intensité des activités musculaires agonistes/antagonistes notamment lorsque l'inertie du membre est modifiée. Le cervelet latéral exerce un effet facilitateur sur les zones du cortex moteur contrôlant les muscles agonistes et antagonistes.

De nombreuses forces sont mises en jeu lors de l'exécution d'un mouvement pluri-articulaire contre la gravité. Le cervelet participe à la prédiction et à la compensation des forces d'interaction qui surviennent entre les différentes articulations proximales et distales. La circuiterie cérébelleuse pourrait être le site de maintien/mise à jour des représentations internes de chacun des segments du corps. La mise à jour serait rendue possible grâce aux nombreux influx périphériques sensitifs.

---

## Posture et marche

Les lésions de la région médiane et paramédiane du cervelet sont classiquement associées à des anomalies de la posture et de la marche [4]. Le vermis reçoit des informations d'origine spinale et vestibulaire et module les activités vestibulospinales et réticulospinales. Les régions paramédianes intègrent les informations d'origine spinale et corticale. Elles influencent la posture et la marche via les projections destinées aux aires corticales motrices. Les contributions du cervelet latéral à la locomotion font intervenir également les projections au départ du cervelet vers les aires corticales motrices.

Le lobe antérieur du cervelet est particulièrement impliqué dans l'équilibre postural. Il permet une stabilisation des membres inférieurs et du tronc en calibrant les ajustements posturaux requis pour l'équilibre en station de-



bout. La modulation de l'intensité des réflexes d'étirement de longue latence (LLRs : *long-latency reflexes*) dépend en effet du cervelet. Le cortex cérébelleux réduit l'amplitude des composantes tardives des LLRs, dont l'origine est une boucle transcorticale. Le vermis inférieur prévient la survenue d'oscillations multidirectionnelles de basse fréquence, alors que le vermis supérieur permet une stabilisation du tronc et des membres inférieurs selon un axe antéro-postérieur.

Durant la locomotion, le cervelet contribue à maintenir la cadence et l'amplitude du pas aussi régulières que possible, réduisant la variabilité durant les cycles successifs de marche. Il contrôle également les activités musculaires impliquées tant dans l'initiation que dans l'arrêt de la marche, mais également dans les changements de direction. Les anomalies temporelles (anomalies du *timing* des contractions musculaires des différents groupes de muscles) sont très fréquemment retrouvées lors de l'analyse de la marche du patient cérébelleux. Elles conduisent à une décomposition des mouvements des articulations des membres inférieurs. Cette décomposition du mouvement se traduit par une perte de la fluidité de la marche, lui donnant un caractère irrégulier avec des mouvements brusques d'amplitude exagérée souvent suivis de tentatives de correction, qui peuvent elles-mêmes accroître le risque de chutes.

## Références

1. Manto M (2010) Cerebellar Disorders. A Practical Approach to Diagnosis and Management. Cambridge University Press, Cambridge, UK
2. Manto M, Godaux E, Jacquy J (1994) Cerebellar hypermetria is larger when the inertial load is artificially increased. *Ann Neurol.* 35: 45-52
3. Vilis T, Hore J (1980) Central neuronal mechanisms contributing to cerebellar tremor produced by limb perturbations. *J Neurophysiol.* 43: 279-291
4. Bastian AJ, Morton S (2007) Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *Cerebellum.* 6: 79-86



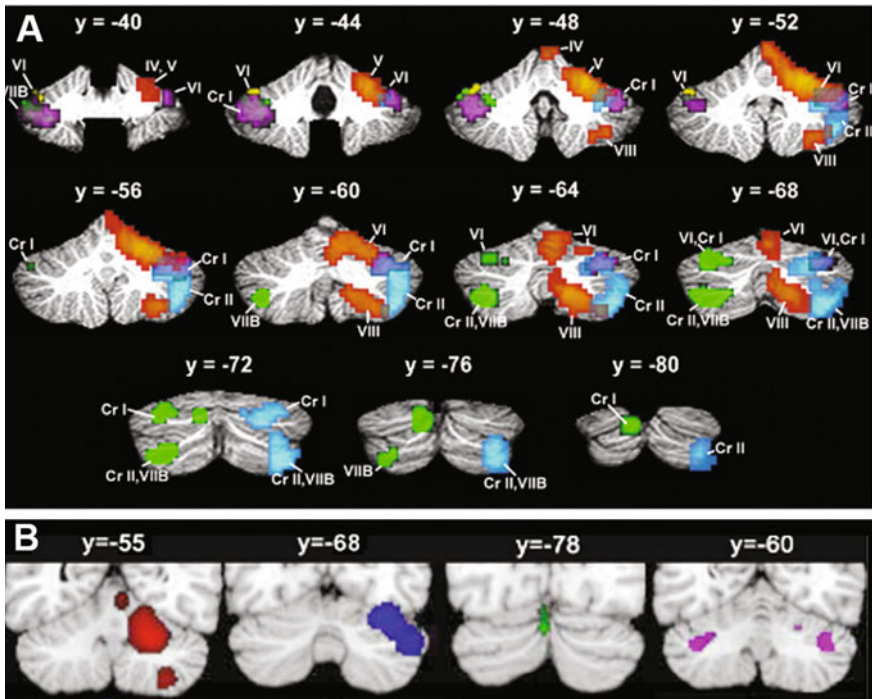
L'imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positrons TEP et imagerie par résonance magnétique IRM) a permis de procéder *in vivo* et chez l'humain à une segmentation anatomo-fonctionnelle du cervelet, et d'identifier l'ensemble des circuits auxquels il participe. Si ces travaux ont largement confirmé le rôle du cervelet dans la motricité (programmation, contrôle de l'exécution, apprentissage et imagerie mentale), ils ont cependant mis aussi en évidence son implication dans les fonctions cognitives et affectives.

---

## Imagerie fonctionnelle de stimulation

### Activations motrices

Deux représentations somatotopiques ont été individualisées au niveau des régions vermiennes et paravermiennes du lobe antérieur (lobules III-IV-V) avec une extension possible au lobule VI adjacent, et au niveau du lobule VIIIA/B voire IX [1] (fig. 1). Les mouvements des doigts recrutent ipsilatéralement et spécifiquement les lobules V-VI-VIIIB. Le mouvement des jambes et des pieds intéresse les lobules II et III, alors que les mouvements orofaciaux recrutent les régions vermiennes et paravermiennes du lobule VI. Il peut s'y associer le lobule VII lors de mouvements de rythmes complexes. Une nouvelle carte somatotopique incluant les lobules VI et VIIA a été proposée récemment pour les mouvements complexes uni- ou bilatéraux, qui entraînent une activation bilatérale en bordure de la fissure transverse [2]. Une activation du vermis des lobules VI-VIIA a aussi été détectée au cours de mouvements rythmiques complexes des doigts. La présence d'une troisième représentation homonculaire a été suggérée au sein du vermis du lobe VII (pyramis) activé lors des mouvements auto-initiés. Il existe, par ailleurs, une congruence entre ces cartes motrices (lobule V et VIIIB) et les cartes sensorielles obtenues par stimulation tactile des mains et des pieds. L'activation du noyau dentelé et du noyau rouge, faible lors de tâches motrices, s'accroît avec la complexité de la tâche, notamment lors de discrimination tactile. L'imagerie mentale motrice produit une activation du cervelet moteur cependant plus faible et plus latérale avec, en particulier, une extension aux lobules VI et VII bilatéralement.



**Fig. 1** – Cartographies d'activation fonctionnelle en imagerie par résonance magnétique passant par le cervelet en coupes coronales d'un seul sujet. **A.** Tâche sensori-motrice de mouvements des doigts (en rouge); tâche linguistique (en bleu); tâche cognitive de rotation mentale (en vert); tâche mnésique (en violet); tâche de reconnaissance émotionnelle (en jaune). **B.** Résultats d'une méta-analyse concernant des tâches sensorimotrice (rouge), linguistique (bleu) et de mémoire de travail (violet). Les chiffres romains désignent les lobes cérébelleux. Le y indique la localisation rostro-caudale dans le repère du MNI (Stoodley CJ (2012) The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* 11: 352-65. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).

Le degré d'activation du lobe antérieur est corrélé à des paramètres cinématiques et dynamiques du mouvement :

- la fréquence (comme l'activation du cortex prémoteur) ;
- la vitesse ;
- la complexité spatiale et temporelle ;
- le découplage de sous-mouvements ;
- la force musculaire. Le vermis du lobule VI s'active préférentiellement lors de mouvements discontinus, alors que les hémisphères du même lobule concernent plutôt les mouvements continus.

L'activation du lobule V se corrèle à la prédiction de l'état d'un effecteur lors de mouvements plurisegmentaires coordonnés et, ainsi que le lobule VI, à la prédiction/correction d'erreurs motrices.

Le cervelet (sensori-) moteur intervient donc dans la programmation, l'exécution, le contrôle et la correction des mouvements uni- ou bilatéraux, préférentiellement complexes, en modulant des paramètres cinématiques, dynamiques et temporels. Il participe à un réseau moteur de base comprenant essentiellement : les cortex moteur, prémoteur, l'aire motrice supplémentaire, le cortex pariétal, le thalamus et le striatum.

L'apprentissage du mouvement s'accompagne de variations de l'activation non seulement du cortex cérébelleux mais aussi des noyaux cérébelleux profonds [3, 4]. D'une manière générale, l'activation du cervelet moteur (lobules V et VI), importante au début et corrélée aux erreurs motrices, diminue graduellement tandis que s'accroît transitoirement l'activation du noyau dentelé, parfois bilatérale, parallèlement à l'amélioration et à la routinisation de la performance motrice. À la phase tardive, l'activation cérébelleuse corticale et nucléaire disparaît quasiment au profit d'une activation de la région sensori-motrice striato-pallidale. Une activation du lobule VII a parfois été enregistrée. Il convient de noter que le noyau rouge s'active aussi en relation avec les erreurs motrices, à la phase précoce, et avec le temps de réaction à la phase tardive. Par conséquent, il est postulé que l'apprentissage influencerait d'abord le fonctionnement du cortex cérébelleux en rapport avec la correction du mouvement, et, secondairement, celui du noyau dentelé pour l'automatisation de la tâche avant de transférer l'engramme moteur vers le système striatal. Enfin, il a été mis en évidence une activation du noyau bulbaire, en association avec les lobules VI et VII, durant la perception mais non la reproduction d'un rythme sonore complexe, contrairement au noyau rouge, et durant la reconnaissance d'un changement de caractéristique temporelle d'un signal [5, 6]. Le noyau olivaire pourrait être impliqué dans la détection des événements sensoriels inattendus et, en particulier, traduisant une erreur d'exécution motrice.

L'une des hypothèses avancées pour rendre compte de l'activation du cervelet lors de l'apprentissage repose sur l'élaboration et le stockage de modèles internes [7]. Le cervelet disposerait de représentations sensori-motrices, modulables par l'expérience, lui permettant de calculer les conséquences sensorielles d'une commande motrice (modèle proactif), ou bien la commande motrice nécessaire à la réalisation d'un mouvement donné (modèle inverse). La conséquence sensorielle ainsi anticipée serait utilisée non seulement pour programmer et coordonner la commande motrice suivante, mais aussi, par comparaison avec les feedbacks sensoriels, pour corriger une commande motrice inappropriée et ajuster la représentation cérébelleuse. Les études consacrées à l'apprentissage de l'usage des outils ont mis en évidence, en plus du recrutement du cervelet moteur, une activation spécifique et ipsilatérale autour de la fissure postéro-supérieure limitant les lobules VI et VII, et en relation avec le cortex pariétal. Cette activation refléterait l'existence de modules cérébelleux sous-tendant des modèles internes assurant progressivement une autonomisation de la tâche.

## Activations cognitives et émotionnelles

Des activations cérébelleuses différentes et robustes ont été démontrées au cours de tâches exécutives (mémoire de travail, attention, choix, changements de stratégie), visuo-spatiales, logiques (déduction, induction) et linguistiques (syntaxe, sémantique, phonologie) [8-10] (fig. 1). D'une manière générale, les tâches cognitives et émotionnelles recrutent les lobules VI et VII (crus I et II). Les tâches visuo-spatiales induisent une activation cérébelleuse

plutôt latéralisée à gauche, tandis que les tâches linguistiques et de mémoire de travail sont plutôt latéralisées à droite. Concernant le langage, l'articulation dépend du lobe antérieur (lobules IV et V) mais la programmation du langage comme le langage silencieux font intervenir le lobe postérieur (lobules VI et VII crus I). La mémoire de travail verbale dépend des lobules VI et VII (crus I) droits en conjonction avec l'aire de Broca contribuant à la boucle phonologique, alors que les lobules VIIB et VIIIA droits en association avec le cortex pariétal participeraient au rappel et au maintien en ligne d'informations. Le noyau dentelé, en particulier sa région dorsale, est aussi mis en jeu lors de résolution de problèmes, de mise en jeu de la mémoire verbale et lors d'épreuves visuo-spatiales.

Le cervelet interviendrait aussi dans la discrimination temporelle ou dans la production d'activités rythmiques de l'ordre de la milliseconde. Cette fonction serait dévolue en particulier au lobule VI bilatéralement mais avec une prédominance droite. Lorsqu'il s'agit d'une perception ou d'une production de rythmes musicaux, sont activés les lobules IV/V droits, et VI/VIII bilatéralement.

Les tâches émotionnelles stimulent préférentiellement les hémisphères du lobule VI et le vermis du lobule VII [8]. Ces tâches concernent principalement les émotions comme la tristesse, le chagrin ou la douleur, des états anxieux et de panique, sensation de soif et de satiété (vermis), l'anticipation de la douleur, l'évaluation de la valence émotionnelle de visages ou d'intonations, et l'empathie (lobules VI et VII). L'évaluation des émotions primaires se solde par des activations bilatérales, plus ou moins chevauchantes, du lobule postérieur prédominant au niveau du vermis (notamment du lobule VI) et du paravermis : joie (lobule VIIIA), colère (lobules VI, VII, crus I et IX), dégoût (lobules V, VI, VIIIA, IX), peur (lobules VI et VIIA, crus I et II) et tristesse (lobules V et VII, crus I) [11]. En particulier, la perception de stimulations aversives s'accompagne d'une activation et d'une corrélation inverse entre les hémisphères cérébelleux des lobules VI, VII (crus I) et VIIb, et des aires cérébrales limbiques (cortex cingulaire antérieur subgenuel, cortex parahippocampique et hypothalamus antérieur) impliquées dans le traitement des émotions comme la tristesse, l'anxiété et la douleur [12].

Les connexions fonctionnelles ont été aussi précisées entre le cervelet et des structures sous-corticales :

- entre le thalamus et tous les lobules cérébelleux ;
- le noyau caudé et les lobules VII (crus I et II) et IX ainsi que le vermis du lobe VIIIB ;
- le noyau lenticulaire et les lobules V, VI, VIIB et VIIIA ;
- l'amygdale et les lobules I-V, VIII et IX [13].

## Imagerie fonctionnelle de repos

La connectivité fonctionnelle de « repos » se fonde sur les corrélations temporelles entre les fluctuations spontanées à basse fréquence (0,01-0,1 Hz) du signal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) de régions cérébrales

associées fonctionnellement et anatomiquement sans qu'aucune stimulation expérimentale ne soit utilisée contrairement aux paradigmes classiques d'imagerie fonctionnelle [14, 15]. Les volontaires doivent rester immobiles et ne pas focaliser leur attention sur une tâche particulière. Deux grandes méthodes statistiques permettent de calculer ses corrélations. Premièrement, il est possible de définir une région d'intérêt (RI), puis de déterminer par régression linéaire les autres aires du cerveau qui lui sont couplées. Deuxièmement, l'analyse en composantes indépendantes (ACI) regroupe en réseaux les aires cérébrales qui partagent le même décours temporel de leur signal BOLD, lesquels s'avèrent statistiquement indépendants [16].

## Analyses par région d'intérêt (RI)

Ces études [17, 18] ont clairement montré des corrélations entre (fig. 2A) :

- le cortex sensorimoteur et prémoteur, et les deux représentations homonculaires du cervelet (lobules IV, V et VIII) ;
  - le cortex préfrontal et le lobe postérieur (paravermis du lobe VIIA et crus I et II) ;
  - l'aire visuelle MT et les lobules V, VI et VIII ;
  - le gyrus temporal supérieur et les lobules V et VI ;
  - le gyrus pariétal postéro-inférieur, et les lobules VIIA (paravermis) et crus II.
- Les connections fonctionnelles cérébello-préfrontales ont été précisées et concernent :

- le cortex préfrontal dorsolatéral et les lobules VII (VIIB, crus I et, de manière prédominante, crus II) ;
- le cortex préfrontal médial et le lobule VII (crus I) ;
- le cortex préfrontal antérieur et les lobules VI et VII (crus I et II, VIIB) ainsi que VIIIA.

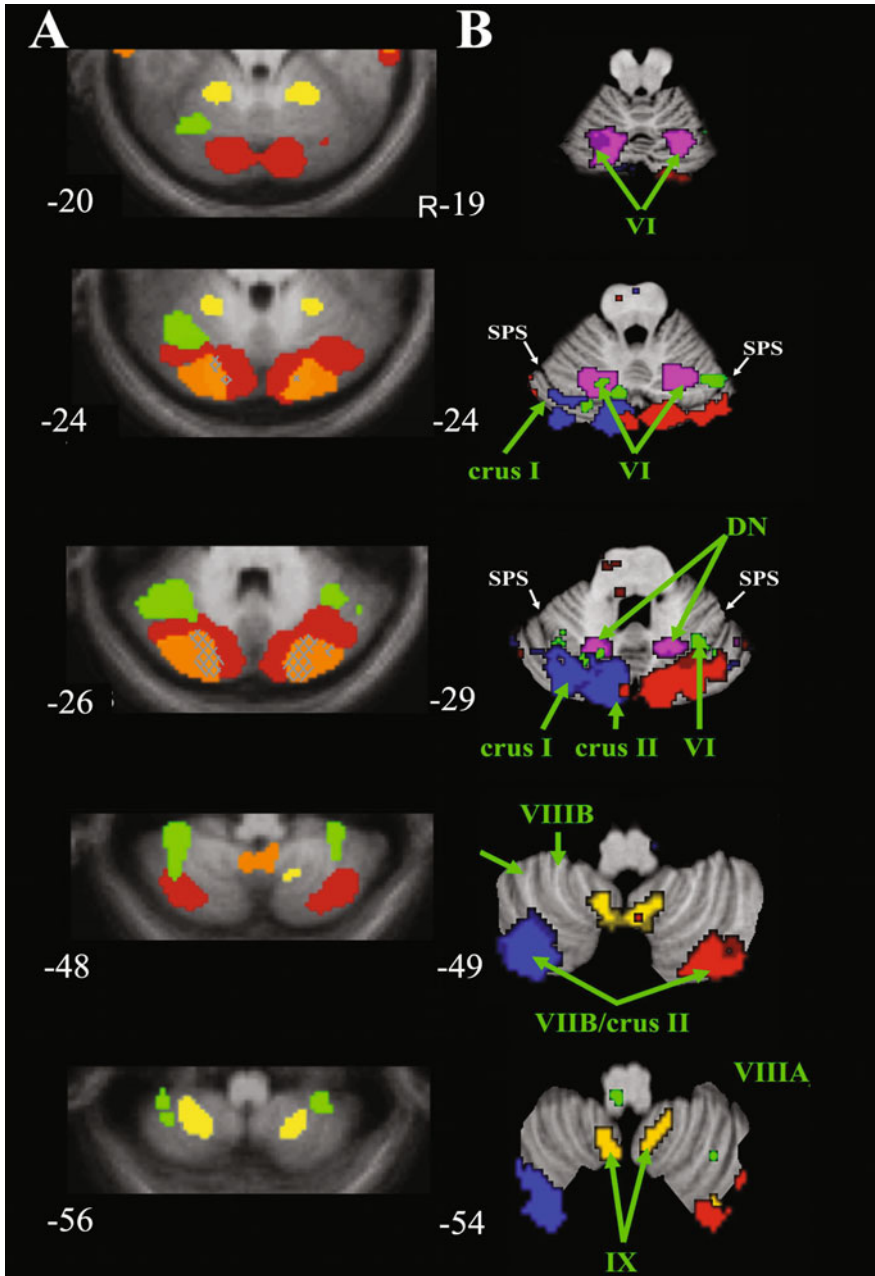
L'ensemble des lobules cérébelleux est relié à l'hippocampe [11].

À partir de ces résultats, il est possible de distinguer deux grandes régions au sein du cervelet :

- une région sensorimotrice (lobules V, VI médial et VIII) en relation avec les cortex sensorimoteur, visuel et auditif, et présentant une représentation somatotopique rostro-caudale et juxta-vermienne pour les pieds, mains et langue, respectivement ;
- une région supramodale (lobules VI latéral, VII : crus I et II, et IX) en relation avec les cortex préfrontal (BA 10, 9, 9/46, 8), cingulaire (BA 25) et pariétal (BA 7 et 39) associatifs.

Il existerait une double carte inversée des connexions corticales correspondant successivement aux cortex moteur, prémoteur et association des lobules V à VII, puis en ordre inverse des lobules VII à VIII [19].

Le noyau dentelé, la principale voie de sortie du cervelet, a aussi été étudié [20]. Il se corrèle fonctionnellement au thalamus, au striatum, et aux cortex frontopolaire, préfrontal dorsolatéral, cingulaire antérieur, insulaire, et occipital. Le noyau dentelé droit est aussi en rapport avec l'hippocampe,



**Fig. 2** – Segmentation anatomo-fonctionnelle du cervelet en connectivité de repos. A et B. Coupes axiales étagées de cervelet. A. Corrélations fonctionnelles entre le cervelet et le cortex: (pré-) moteur (jaune), pariétal (vert), préfrontal dorsal (rouge) et préfrontal médian (orange); B. Participation du cervelet aux réseaux: sensori-moteur (violet), exécutifs droit (rouge) et gauche (bleu), limbique (vert) et par défaut (jaune) (Habas C, Shirer WR, Greicius MD (2012) Delineation of the cerebro-cerebellar networks with MRI measures of functional and structural connectivity In: Manto M, Gruol DI, Schmahmann JD, *et al.* (eds) Handbook of Cerebellum, Berlin p 571 © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).

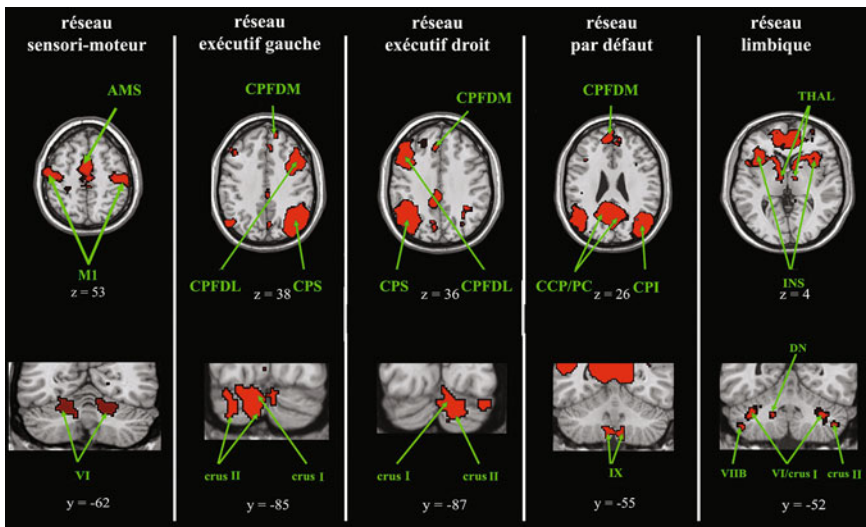


le parahippocampe et le cortex pariétal inférieur, alors que le noyau dentelé gauche entre en relation avec l'hypothalamus. Il faut cependant signaler qu'il n'est pas possible de distinguer les corrélations dues aux efférences dentelées de celles dues aux collatérales des fibres moussues et grimpantes.

## Analyse en composantes indépendantes (ACI)

L'ACI permet de déterminer les réseaux cérébello-corticaux auxquels s'intègrent les différentes zones motrices et cognitives du cervelet précédemment décrites. Quatre réseaux canoniques ont été ainsi étudiés en connectivité fonctionnelle de repos [21] :

- le réseau sensorimoteur (cortex moteur, prémoteur latéral et médian) ;
- les réseaux exécutifs droit et gauche (cortex préfrontal dorsolatéral et pariétal supérieur) en charge de la mémoire de travail, de l'attention et de la prise de décision ;
- le réseau limbique (cortex fronto-insulaire et hypothalamus) impliqué dans l'intéroception, les émotions et la régulation du système autonome ;
- le réseau « par défaut » (cortex préfrontal médian cingulaire postérieur/ rétrospénial, précuneus et hippocampe) en charge de la conscience réflexive, de l'imagerie mentale, de l'agentivité et du rappel de la mémoire épisodique (fig. 3).



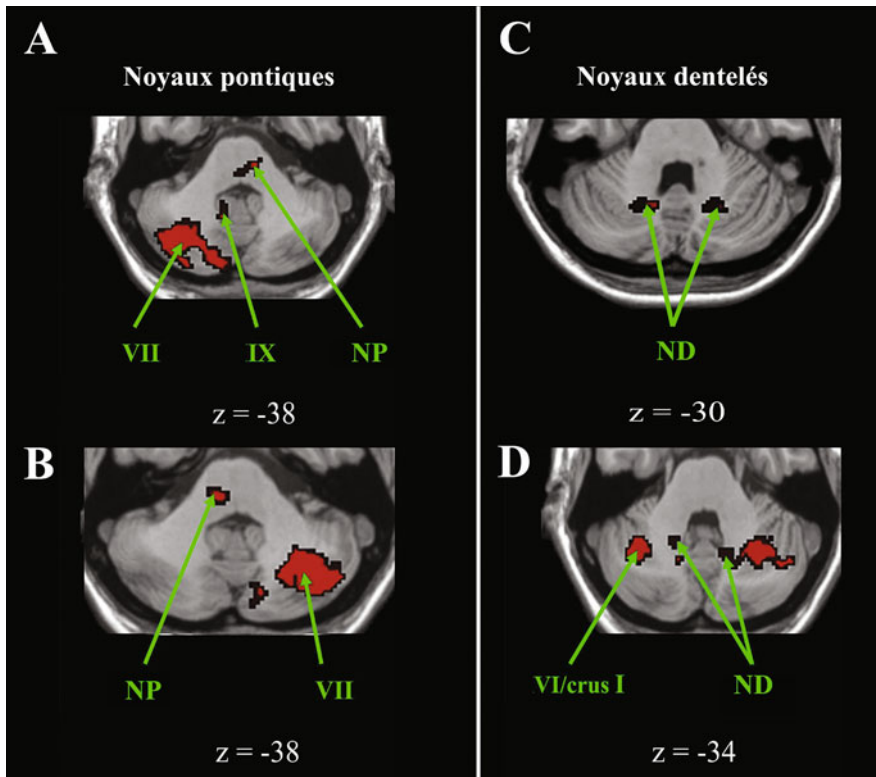
**Fig. 3** – Réseaux de repos impliquant le cervelet et obtenus en IRM 3T: réseau sensori-moteur, réseau exécutif gauche, réseau exécutif droit, réseau par défaut et réseau limbique. Rangée du haut: coupes axiales d'hémisphères cérébraux. Rangée du bas: coupes coronales de cervelet. Les régions fonctionnelles sont colorées en rouge.

AMS: aire motrice supplémentaire; CPFDL: cortex préfrontal dorsomédian; CPDL: cortex préfrontal dorsolatéral; CPI, cortex pariétal inférieur; CPS, cortex pariétal supérieur; INS, insula; M1: cortex moteur; THAL: thalamus. Les chiffres romains désignent les lobules cérébelleux. z et y représentent la localisation dans le repère du MNI (Habas C, Shirer WR, Greicius MD (2012) Delineation of the cerebro-cerebellar networks with MRI measures of functional and structural connectivity In: Manto M, Gruol DI, Schmahmann JD, *et al.* (eds) Handbook of Cerebellum, Berlin p 571, © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).

Différentes régions du cervelet participent spécifiquement et avec très peu de recouvrement à l'ensemble de ces grands circuits :

- lobules V, VI et VIII et noyaux dentelés (réseaux sensori-moteurs) ;
- lobules VII (crus I et II), VIIB et IX rostral et noyaux pontiques (réseaux exécutifs) ;
- lobules VI, VIIA et VIIB (réseau limbique) ;
- lobule IX (réseau « par défaut ») ; il convient d'y ajouter aussi, au sein du lobule VII, la frontière entre crus I et II, et le vermis du lobule VIIB) (figs. 2B et 3).

Le vermis des lobules VIIB et IX appartient également au réseau visuel. La plus grande partie du néocerebellet (lobule VII) se connecte aux réseaux exécutifs via les cortex préfrontal et pariétal associatifs. Les noyaux pontiques et les noyaux dentelés ont aussi été identifiés par l'ACI comme faisant partie notamment des réseaux exécutifs et sensori-moteur (fig. 4).



**Fig. 4** – Mise en évidence sur les réseaux de repos des noyaux dentelés (ND) et pontiques (NP) sur des coupes axiales ponto-cérébelleuses. **A.** Réseau exécutif gauche. **B.** Réseau exécutif droit. **C.** Réseau sensori-moteur. **D.** Réseau limbique (Habas C, Shiner WR, Greicius MD (2012) Delineation of the cerebro-cerebellar networks with MRI measures of functional and structural connectivity In: Manto M, Gruol DI, Schmähmann JD, *et al.* (eds) Handbook of Cerebellum, Berlin p 571, © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).



En résumé, trois grandes zones anatomo-fonctionnelles compartimentent le cervelet :

- une zone sensorimotrice (lobules I-VI et VIII) ;
- une zone limbique (lobules VI et VII, notamment au niveau vermien) ;
- une zone cognitive supramodale (lobule VII, VIII et IX) se subdivisant en une région exécutive (lobule VII) et une région en relation avec le réseau par défaut (lobule IX).

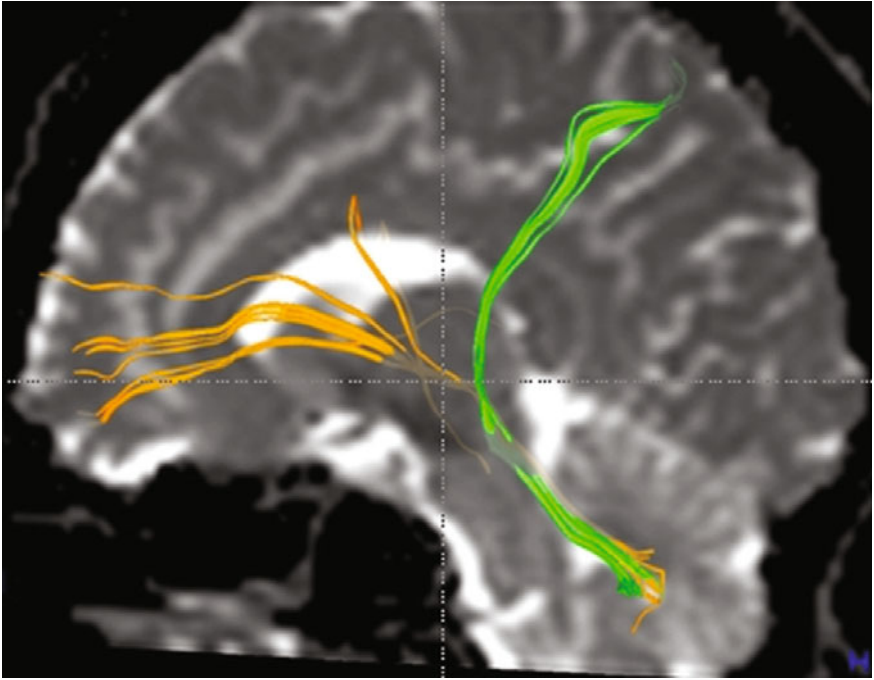
Le noyau dentelé se bipartitionne, à son tour, en une région ventrale plutôt motrice et une région dorsale plutôt cognitive. Différentes régions peuvent être recrutées simultanément en fonction du degré de complexité, et de l'aspect multimodal de la tâche mentale, ainsi que de l'autonomisation et de la précision de la performance (apprentissage).

---

## Tractographie

L'imagerie de diffusion détecte le mouvement microscopique aléatoire moyen des molécules d'eau intra- et péricellulaires. L'architecture tissulaire et intracellulaire contraint fortement ce mouvement, et peut ainsi l'orienter selon des directions préférentielles. C'est le cas, en particulier, des axones et des faisceaux d'axones qui obligent les molécules d'eau à se déplacer parallèlement à eux. Aussi cette technique permet-elle de reconstruire les faisceaux anatomiques qui relient différentes régions du système nerveux central, notamment celles qui participent à un même réseau fonctionnel. Elle a été appliquée *in vivo* chez l'humain au système cérébro-ponto/olivo-cérébello-thalamo-cortical [22-24].

Il a été démontré que les cortex préfrontal, orbito-frontal, péricentral, temporal/occipal se projettent sur les noyaux pontiques, lesquels se connectent différenciellement avec le noyau dentelé et le cortex cérébelleux. Le noyau dentelé, à son tour, entre en relation avec le noyau rouge controlatéral, et avec les cortex préfrontal (BA 9), sensorimoteur, pariétal (BA 7) et temporal via le thalamus (fig. 5). Le noyau olivaire du bulbe entretient des connexions avec le noyau dentelé, les noyaux pontiques, le noyau rouge, le noyau lenticulaire (pallidum), la substance grise périaqueducale et les cortex moteur et pariétal.



**Fig. 5** – Projections dentato-thalamo-corticales vers le cortex préfrontal (en jaune) et pariétal (en vert) reconstruites en tractographie déterministe (remerciements au Dr P. Jissendi).

Il convient de préciser que la tractographie ne reflète qu'indirectement l'anatomie et présente d'importantes limitations liées notamment à la résolution spatiale, et à la difficulté à différencier les croisements ou les convergences locales de faisceaux. Ces limitations peuvent aboutir à la reconstruction de faisceaux erronés et à l'absence d'individualisation de petits faisceaux noyés dans le moyennage ou de faisceaux au trajet complexe.

## Références

1. Habas C (2012) Functional neuroimaging studies. In: Manto M, Bower JM, Conforto AB *et al.* (2012) Consensus paper: Roles of the motor cerebellum in motor control-the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum* 11: 477-8
2. Schlerf JE, Verstynen TD, Ivry RB *et al.* (2010) Evidence of a novel somatopic map in the human neocerebellum during complex actions. *J Neurophysiol* 103: 3330-6
3. Habas C (2010) Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: a review. *Cerebellum* 9: 22-8
4. Küper M, Thürling M, Maderwald S *et al.* (2012) Structural and functional magnetic resonance imaging of the human cerebellar nuclei. *Cerebellum* 11: 314-24
5. Habas C, Guillemin R, Abanou A (2010) In vivo structural and functional imaging of the human rubral and inferior olivary nuclei: a minireview. *Cerebellum* 9: 167-73
6. Wu X, Ashe, Bushara KO (2011) Role of the olivocerebellar system in timing without awareness. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 108: 13818-22

7. Imamizu H, Kawato M (2012) Cerebellar internal models: implications for the dexterous use of tools. *Cerebellum* 11: 325-35
8. Stoodley CJ, Schmahmann JD (2009) Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage* 44: 489-501
9. Stoodley CJ, Schmahmann JD (2010) Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex* 46: 831-44
10. Stoodley CJ (2012) The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* 11: 352-65
11. Baumann O, Mattingley JB (2012) Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *NeuroImage* 61: 805-11
12. Moulton EA, Elman I, Pendse G *et al.* (2011) Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images. *J Neurosci* 31: 3795-804
13. Sang L, Qin W, Liu T *et al.* (2012) Resting-state functional connectivity of the vermal and hemispheric subregions of the cerebellum with both the cerebral cortical networks and subcortical structures. *NeuroImage* 61: 1213-25
14. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM (2005) Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360: 1001-13
15. Beckmann CF, Smith SM (2004) Tensorial extension of independent component analysis for multi-subject fMRI analysis. *IEEE Trans Med Imaging* 23: 137-52
16. Habas C, Shiner WR, Greicius MD (2012) Delineation of the cerebro-cerebellar networks with MRI measures of functional and structural connectivity In: Manto M, Gruol DI, Schmahmann JD, *et al.* (eds) *Handbook of Cerebellum*, Springer-Verlag, Berlin p 571
17. Krienen FM, Buckner RL (2009) Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cerebr Cortex* 19: 2485-97
18. O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, *et al.* (2009) Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cerebr Cortex* 20: 953-65
19. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A *et al.* (2011) The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106: 1125-65
20. Allen G, McColl R, Holly B, *et al.* (2005) Magnetic resonance imaging of cerebellar-pre-frontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage* 28: 39-48
21. Habas C, Kamdar N, Nguyen D, *et al.* (2009) Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci* 29: 8586-94
22. Habas C, Cabanis EA (2007) Cortical projections to the human red nucleus: complementary results with probabilistic tractography at 3T. *Neuroradiology* 49: 777-84
23. Granziera C, Schmahmann JD, Hadjikhani N *et al.* (2009) Diffusion spectrum imaging shows the structural basis of functional cerebellar circuits in the human cerebellum system in vivo. *PLoS One* 4: 1-6
24. Jissendi P, Baudry S, Balériaux D (2008) Diffusion tensor imaging (DTI) and tractography of the cerebellar projections to prefrontal and parietal cortices: a study at 1.5T. *J Neuroradiol* 35: 42-5

Les symptômes présentés par les patients cérébelleux sont repris dans le tableau I. Les symptômes les plus fréquemment rapportés comprennent des difficultés à la marche et des pertes d'équilibre, des céphalées, des nausées et des vomissements, ainsi que des vertiges [1, 2]. Toutefois, une proportion substantielle de ces patients présentent des lésions concomitantes des structures extra-cérébelleuses comme le tronc cérébral. Lorsqu'on ne considère que les patients présentant des lésions cérébelleuses isolées, les principaux symptômes comportent alors des difficultés à la marche et des pertes d'équilibre, des céphalées, de la maladresse, des difficultés d'élocution, une vision floue ou trouble, et une fatigabilité excessive. Les céphalées sont fréquentes et précoces. Elles peuvent présenter un caractère postural et demeurer un symptôme isolé en cas de tumeur ou d'abcès cérébelleux. Elles ont souvent une topographie occipitale, pariétale ou péri-oculaire. Une tumeur cérébelleuse doit être recherchée chez tout enfant ou adolescent se plaignant de céphalées matinales, qu'elles apparaissent isolément ou non. La présence de vomissements soudains (« en jet ») est très suggestive. De plus, une hémorragie cérébelleuse doit être systématiquement exclue chez tout patient hypertendu qui présente de manière aiguë des céphalées associées à des vomissements et une ataxie à la marche.

Quatre grands principes doivent guider le diagnostic topographique :

- les lésions focales latéralisées s'accompagnent de déficits ipsilatéraux ;
- les maladies cérébelleuses dites dégénératives s'accompagnent en général de déficits symétriques ;
- la vitesse d'installation de la lésion est déterminante. Les lésions de croissance très lente peuvent demeurer silencieuses durant une période de plusieurs mois voire de plusieurs années. Les lésions cérébelleuses non progressives sont associées à une symptomatologie qui s'amende avec le temps chez la plupart des patients (phénomène de compensation) ;
- des lésions extracérébelleuses le long des voies afférentes ou efférentes peuvent mimer une lésion cérébelleuse.

**Tableau I** – Symptômes présentés par les patients cérébelleux.

Difficultés à la marche	Vision floue, trouble ou double (diplopie)
Pertes d'équilibre	Fatigabilité
Nausées et vomissements	Difficultés de déglutition
Vertiges	Plaintes sensitives
Maladresse	Acouphènes
Tremblements	Impuissance, incontinence
Difficultés d'élocution	

## Définitions

L'ataxie désigne le caractère irrégulier et saccadé du mouvement volontaire, caractère qui ne peut être expliqué par un déficit de force ou un déficit sensitif [1-4]. L'asynergie désigne une perte de l'enchaînement harmonieux et de la fluidité des mouvements complexes qui apparaissent décomposés en mouvements élémentaires. La dysmétrie correspond soit à un dépassement de la cible lors d'un mouvement volontaire (hypermétrie), soit à un arrêt prématuré du mouvement (hypométrie), souvent suivi d'une tentative de correction [5]. L'adiadococinésie se caractérise par une impossibilité à alterner fluidement des mouvements rapides [6].

## Syndromes cérébelleux selon la topographie médiolatérale de la lésion

- On distingue deux présentations cliniques :
- le syndrome vermien : il associe des déficits oculomoteurs, une dysarthrie, une station debout instable, et une marche ataxique. Une titubation (oscillations) du tronc peut s'y ajouter. Certains patients présentent aussi une déviation de la tête (*head tilt*). Le syndrome vermien peut être complet ou incomplet ;
  - le syndrome latéral (« syndrome cérébelleux dynamique ») : il associe à des degrés variables des déficits oculomoteurs, une dysarthrie, une dysmétrie des membres, un tremblement d'action, un tremblement cinétique, une adiadococinésie, une station debout instable, et une marche ataxique. Une hypotonie peut aussi exister, surtout chez l'enfant ou en cas de lésion cérébelleuse extensive. Le syndrome cérébelleux latéral peut être complet ou non.
- On peut également classer les signes cliniques en ataxie dite axiale et statique (affectant principalement la posture ; atteinte vermienne et paravermienne) et en ataxie appendiculaire (affectant principalement les mouvements des membres ; atteinte latérale).

## Classification des signes cérébelleux en six catégories

### Déficits oculomoteurs

Les déficits oculomoteurs sont détaillés dans le tableau II. Il existe une corrélation entre la topographie de la lésion et les déficits observés (tableau III). Les régions du cervelet impliquées dans le contrôle oculomo-

teur sont le vermis dorsal et les noyaux fastigiaux, le lobe flocculo-nodulaire et le complexe uvula/nodulus. Le vermis dorsal et les noyaux fastigiaux prennent en charge les saccades (initiation, métrique, dynamique), alors que le lobe flocculo-nodulaire contribue de manière déterminante à la stabilisation de l'image sur la rétine.

**Tableau II** – Déficits oculomoteurs chez les patients cérébelleux.

<b>Désalignement oculaire</b>	<i>Skew deviation</i> * (déviation verticale non paralytique) <i>Ocular tilt reaction</i> (association head tilt, cyclotorsion des globes oculaires, skew deviation, anomalie de la perception de la verticale)
<b>Déficits de la fixation oculaire</b>	Instabilité de fixation Flutter oculaire (brèves oscillations conjuguées des globes oculaires) Macro-oscillations (square wave jerks) Opsoclonus** (oscillations saccadiques multidirectionnelles)
<b>Anomalies de la poursuite oculaire</b>	Poursuite oculaire saccadée
<b>Anomalies des saccades</b>	Dysmétrie : hypermétrie***, hypométrie
<b>Nystagmus</b>	<i>Gaze-evoked nystagmus</i> Nystagmus de rebond (nystagmus transitoire lors du retour à la position primaire) <i>Down-beat nystagmus</i> **** <i>Upbeat nystagmus</i> ***** Nystagmus périodique alternant
<b>Déficits du VOR et de l'OKN</b>	

\*Résulte d'un déséquilibre des influx otolithiques. Non spécifique d'une lésion cérébelleuse, mais suggestif d'une lésion de la fosse postérieure.

\*\*Voir syndrome de Kinsbourne (opsoclonus/myoclonus).

\*\*\*Les saccades centripètes sont souvent plus hyperméttriques que les saccades centrifuges.

\*\*\*\*Suggestif d'une atteinte de la jonction cervico-médullaire, d'une ataxie héréditaire (voir SCA6) ou d'une ataxie d'origine immunitaire.

\*\*\*\*\*Principalement associé à une lésion de la fosse postérieure ou une intoxication

**Tableau III** – Déficits oculomoteurs en fonction de la topographie de la lésion.

<b>Vermis dorsal/Noyaux fastigiaux</b>	Poursuite saccadée Dysmétrie Flutter Macro-oscillations
<b>Lobe flocculo-nodulaire</b>	Poursuite saccadée <i>Gaze-evoked nystagmus</i> Nystagmus de rebond VOR de gain anormal Anomalies de la réponse optocinétique (OKN)
<b>Nodulus</b>	Nystagmus périodique alternant

Difficultés d'élocution

Le circuit contrôlant la production de la parole regroupe l'aire de Broca, la région insulaire, le cervelet, le noyau caudé, le cortex prémoteur et l'aire motrice primaire.

La vitesse d'élocution des patients cérébelleux est typiquement ralentie. La dysarthrie cérébelleuse peut avoir un caractère nasonné, saccadé et explosif. Des hésitations avec pauses sont fréquemment observées. La voix prend parfois un aspect tremblant (« chevrotant »). De plus, un agrammatisme complique volontiers la dysarthrie cérébelleuse. Par ailleurs, les enfants opérés d'une tumeur de la fosse postérieure peuvent développer un mutisme suivi d'une dysarthrie.

La région paravermienne supérieure gauche à hauteur des lobules VI/VII jouerait un rôle déterminant dans l'apparition de la dysarthrie cérébelleuse. Néanmoins certains auteurs incriminent plutôt la région supérieure paravermienne droite.

Des crises paroxystiques de dysarthrie et d'ataxie des membres ont été décrites dans les lésions mésencéphaliques affectant les voies cérébello-thalamo-corticales.

Anomalies des mouvements des membres

Différentes manœuvres cliniques permettent d'évaluer le contrôle du mouvement volontaire des membres supérieurs (tableau IV).

Tableau IV – Manœuvres cliniques utilisées pour détecter une ataxie des membres.

Membre supérieur	Test doigt-nez Épreuve index-index Mouvements alternés de prosupination (« test des marionnettes ») Test de pointage horizontal Manœuvre de Stewart-Holmes Manœuvre de Barré* Test de Barany Test d'écriture**
Membre inférieur	Test talon-genou Test talon-tibia Manœuvre de Mingazzini*

\*À la recherche d'un tremblement postural.

\*\*Recopiage d'une spirale, écriture d'une phrase standard, test du traçage rapide de lignes horizontales.

- Les patients cérébelleux peuvent présenter diverses combinaisons de :
- Dymétrie cérébelleuse : les trajectoires et l'amplitude des mouvements sont erronées. L'hypermétrie apparaît d'autant plus marquée que le mouvement est réalisé rapidement, qu'il implique un arrêt brusque à proximité d'une cible et que l'inertie du membre est accrue. La dymétrie affecte tant les mouvements proximaux que les mouvements distaux, et est souvent suivie de mouvements correctifs. Bien que la majorité des patients cérébelleux souffre soit d'hypermétrie isolée ou associée à une hypomé-



trie, certains patients cérébelleux réalisent uniquement des mouvements hypométriques. Il pourrait s'agir d'une compensation aberrante.

- Tremblement cinétique (ou « intentionnel ») : il se rencontre typiquement lors de mouvements exécutés à vitesse lente ou peu rapide vers une cible lors d'un guidage visuel. Il se caractérise par des oscillations perpendiculaires à la direction théorique du mouvement et prédomine au niveau des articulations proximales (épaule-coude ; hanche-genou). Contrairement à la dysmétrie cérébelleuse, l'augmentation de l'inertie du membre diminue ce tremblement. Il peut être discret ou modéré immédiatement après une lésion cérébelleuse et il peut s'aggraver secondairement dans les semaines qui suivent. Les principaux diagnostics différentiels des tremblements sont repris dans le tableau V.

**Tableau V** – Diagnostic différentiel des tremblements.

Type de tremblement	Conditions/maladies associées	Caractéristiques/facteurs déclenchants
Postural	Tremblement physiologique exacerbé  Tremblement essentiel  Sclérose en plaques	Affecte surtout les mains Prise de substances déclenchantes (caféine, stéroïdes, bêta-mimétiques, théophylline)  Histoire familiale Tremblement de la tête Effet favorable de la prise d'alcool Fréquence : 5 à 8 Hz  Histoire de crises déficitaires Névrite optique Déficits multifocaux
Au repos	Syndromes parkinsoniens	Tremblement de type <i>pill-rolling</i> Bradykinésie Rigidité Altération des réflexes posturaux Fréquence : 4-7 Hz
Mésencéphalique ( <i>midbrain tremor</i> )	Tumeur, AVC, traumatisme, infection, maladie inflammatoire	Tremblement au repos, postural et cinétique Fréquence : 2,5 à 5 Hz
Myorhythmies	Infection, maladie immunitaire	Fréquence : 1 à 3 Hz
Polyneuropathie	Génétique, CIDP*, paraprotéïnémie, HSMN**, diabète, insuffisance rénale	Postural Déficits sensitifs et de force de topographie distale Amyotrophie distale Réflexes myotatiques diminués ou abolis
Psychogène		Début brutal Variable Effet favorable de la distraction Effet favorable du placebo

\*Polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante.

\*\*Polyneuropathie sensorimotrice héréditaire.

Adapté de Manto, 2010.

- Tremblement d'action : il est surtout présent dans l'axe de gravité (tremblement ayant alors une composante posturale), mais peut rapidement devenir multidirectionnel lors d'une tâche soutenue. La fatigue le majore souvent.
- Décomposition du mouvement : les mouvements complexes sont décomposés en mouvements élémentaires, avec un déficit de synergie entre les articulations. La direction du mouvement apparaît erronée et le mouvement perd sa fluidité. Toutefois, il est difficile de déceler des oscillations rythmiques évoquant un tremblement.
- Adiadococinésie : les mouvements séquentiels alternés sont anormalement exécutés. Le rythme en est perturbé (dysrythmokinésie).
- Anomalies du tonus musculaire : l'hypotonie se développe surtout chez les enfants lors de lésions cérébelleuses extensives. Elle affecte davantage les articulations proximales. Les membres ont souvent un aspect « relâché ». L'hypotonie peut s'associer à des réflexes myotatiques pendulaires. L'hypotonie cérébelleuse doit être distinguée des autres formes d'hypotonie (tableau VI).

Des épisodes de spasmes musculaires (*cerebellar fits*) susceptibles d'évoluer vers un opisthotonos intermittent peuvent survenir lors de lésions tumorales de la fosse postérieure ou de lésions affectant le cortex cérébelleux mais épargnant les noyaux, par un mécanisme de désinhibition du tonus musculaire des muscles extenseurs axiaux.

Des accès paroxystiques de contractions d'une hémiface peuvent être déclenchés par un gangliogliome ou un hamartome du plancher du 4<sup>e</sup> ventricule.

**Tableau VI** – Diagnostic différentiel de l'hypotonie cérébelleuse.

Lésion extensive du tronc cérébral
« Choc spinal »
Maladie des cornes antérieures de la moelle épinière
Polyradiculonévrite
<i>Floppy infant syndrome</i>

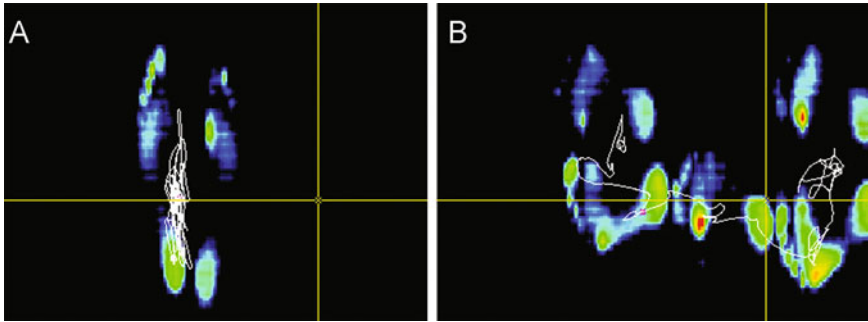
- Isométrataxie : les patients cérébelleux ne peuvent maintenir des forces constantes, en particulier au cours de tâches impliquant la manipulation d'objets. L'isométrataxie est souvent maximale dans les heures qui suivent une lésion cérébelleuse aiguë.

Le « tremblement du voile du palais » (« myoclonies du voile du palais ») résulte souvent d'une lésion du triangle de Guillain-Mollaret (avec parfois une hypertrophie de l'olive bulbaire) dans sa forme symptomatique [7]. Il est alors souvent unilatéral, dépourvu de sensation de « clics répétés » dans les oreilles, et présent durant le sommeil. Il est dû à des contractions rythmiques du muscle *levator veli palatini*. Dans sa forme dite essentielle, ce tremblement est souvent bilatéral, associé à une sensation de « clics répétés » dans les oreilles, absent durant le sommeil, et accompagné d'un contexte psychogène. Il est dû à des contractions du muscle *tensor veli palatini* (assurant la fermeture des trompes d'Eustache). La forme symptomatique prédomine chez l'adulte, alors que la forme essentielle affecte davantage les enfants et les adolescents.

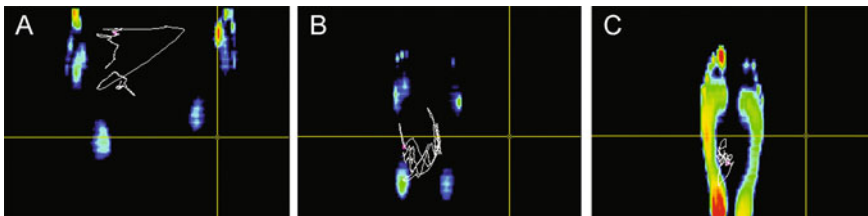
## Anomalies de la posture et de la marche

Une distance supérieure à 12 cm entre les malléoles internes, chez un patient adulte qui doit rester debout et immobile avec les yeux ouverts, est anormale. L'absence de vision durant le test de Romberg aggrave l'ataxie axiale chez une majorité de patients cérébelleux. Toutefois, cette majoration s'avère moins sévère que dans l'ataxie d'origine proprioceptive (voir aussi Tableau de diagnostic différentiel des ataxies associées à une neuropathie sensitive) ou vestibulaire.

Les anomalies de la posture incluent la rétropulsion et la latéropulsion. Les contractions rythmiques des muscles des cuisses et des jambes génèrent des mouvements antéropostérieurs (aspect de « danse des tendons ») pouvant évoluer vers une réelle titubation du tronc. L'ataxie posturale peut prédominer dans un axe antéropostérieur, être caractérisée par une déviation brusque du corps suivie d'une tentative de compensation, ou être pluridirectionnelle (figs 1 et 2).



**Fig. 1 – A.** Illustration des mouvements du centre de pression (trace blanche) en position debout (condition : pieds joints, yeux fermés) chez un patient ayant développé une ataxie cérébelleuse sévère consécutive à un éthyisme chronique. **B.** Ataxie lors du test de la marche en tandem.



**Fig. 2 – A.** Illustration des mouvements du centre de pression (trace blanche) en position debout (condition : pieds écartés) chez un patient atteint d'un syndrome cérébelleux paranéoplasique. Mouvement latéral brusque du centre de pression, suivi d'une compensation. **B.** Oscillations multidirectionnelles du centre de pression en position debout chez une patiente présentant une ataxie spinocérébelleuse de type 1 (voir aussi chapitre 23). **C.** Oscillations multidirectionnelles du centre de pression en position debout chez un patient présentant une ataxie spinocérébelleuse de type 2 (voir aussi chapitre 23).

La marche ataxique est irrégulière, de type « ébrieuse », avec des pas successifs inégaux, de multiples tentatives de correction, et un élargisse-

ment du polygone de sustentation [2]. Le patient tend à écarter les bras du corps. La vitesse de déplacement est réduite. La marche en tandem est particulièrement difficile à réaliser. Elle doit être distinguée de la marche de « l'ataxie frontale », qui constitue une forme d'apraxie de la marche mimant une marche ataxique (tableau VII ; interruption des voies cortico-ponto-cérébelleuses), de l'ataxie labyrinthique (contexte de vertiges, latérodéviation, signe d'Unterberg positif) et de l'ataxie proprioceptive, laquelle est associée à des déficits sensitifs et une réduction/abolition des réflexes myotatiques. Dans ce dernier cas, la marche est souvent talonnante. Les principales formes de marche ataxique d'origine sensitive sont citées dans le tableau VIII.

La marche ataxique d'origine psychogène (entrant dans le cadre des troubles de la marche d'origine hystérique) peut être particulièrement difficile à différencier de la marche ataxique. Les éléments évocateurs d'une marche ataxique psychogène sont repris dans le tableau IX. Il n'est pas rare de retrouver une comorbidité avec une pathologie organique avérée. La marche est alors difficile à caractériser.

**Tableau VII** – Caractéristiques de la marche ataxique d'origine frontale.

Rétropulsion
Pas courts (petits pas)
Hypokinésie des membres inférieurs
Pieds semblant collés au sol (aspect « magnétique »)
Présence d'autres signes frontaux : persévérations, <i>grasping</i> , incontinence
Mouvements du membre supérieur préservés par rapport aux membres inférieurs
Absence de dysmétrie du membre supérieur, de nystagmus ou de dysarthrie

**Tableau VIII** – Les causes d'ataxie sensitive.

Diabète
Toxiques (chimiothérapie : cisplatine, carboplatine, oxaliplatine; pyridoxine*)
Immunitaire (syndrome de Miller-Fisher ou apparenté**, anticorps anti-MAG, syndrome GALOP ; CIDP ; syndrome de Sjögren ; maladie coeliaque)
Paranéoplasique (anticorps anti-Hu ; anticorps anti-CV2)
Métabolique (maladie de Refsum)
Diphthérie
Neuropathies sensitives héréditaires
Déficit en cuivre
Maladie coeliaque
Maladies mitochondriales (syndrome SANDO avec mutation POLG ; syndrome NARP)
Ataxies récessives associées à une neuropathie sensitive (ataxie de Friedreich ; AVED)
Tabès

\*Déficit induit par la prise d'isoniazide ou surdosage par ingestion

\*\*CANOMAD syndrome : atteinte immunitaire ressemblant au syndrome de Miller-Fisher mais ayant une présentation chronique

Adapté de Manto, 2010

**Tableau IX** – Éléments suggestifs d'une marche ataxique psychogène.

Début brutal
Rémission(s) spontanée(s)
Nombreuses somatisations associées
Plainte d'épuisement rapide
Recherche d'une compensation financière ou de litiges
Contexte de travail dans les professions de soins de santé
Présence de blessures inexpliquées
Non reproductible
Sensible à la distraction
Menaces de chute avec théâtralisme
Disparités de l'examen clinique
Réponse au placebo

## Signes de dysautonomie

Ces signes sont rares de sorte que l'observation clinique doit être minutieuse pour les détecter dans les formes cérébelleuses pures. Ils comptent en particulier des réponses vasomotrices anormales (déclenchées en particulier par les mouvements volontaires), des modifications du diamètre pupillaire et une hyperventilation.

Dans les pathologies affectant le tronc cérébral ou la moelle épinière, la dysautonomie peut être franche (voir aussi MSA : atrophie multisystémique). Certaines ataxies héréditaires comme l'ataxie spinocérébelleuse de type 3 (SCA3) peuvent s'accompagner de dysautonomie.

La dysautonomie peut cependant être la manifestation d'une polyneuropathie.

## Déficits des opérations cognitives, du contrôle des émotions et de l'humeur

Ils sont subtils chez de nombreux patients cérébelleux et peuvent n'être révélés que par un examen neuropsychologique minutieux.

Le syndrome cérébelleux cognitif affectif (SCCA) est caractérisé par l'association d'une dysfonction exécutive, troubles visuospatiaux, de déficits linguistiques comme un agrammatisme et de troubles du comportement [8-10]. Le SCCA a surtout été rapporté en association à un AVC cérébelleux, une chirurgie du cervelet, une malformation cérébelleuse, un traumatisme, une ataxie héréditaire, un syndrome cérébelleux paranéoplasique et une intoxication médicamenteuse. Par ailleurs, certains auteurs ont évoqué une association entre des symptômes neuropsychiatriques (comportements compulsifs ou obsessionnels, impulsivité, agitation, anhédonie, manque d'empathie) et des lésions cérébelleuses, avec une possible dysmétrie de la pensée. Les troubles du comportement s'observeraient davantage chez les patients présentant des lésions du lobe postérieur et du vermis. Toutefois, la présence d'un état prémorbide pourrait influencer fortement la sévérité et le mode de

présentation. Par ailleurs, certaines ataxies héréditaires sont associées à un déclin cognitif notable, comme l'ataxie spinocérébelleuse de type 17 (SCA17) ou la DRPLA (voir chapitre 23).

Le syndrome de la fosse postérieure est considéré comme une forme aiguë de SCCA. Il apparaît surtout chez les enfants de 2 à 10 ans dans les suites d'une résection d'une tumeur médiane du cervelet. Environ 20 % des enfants en seraient affectés. Les enfants présentent un mutisme, une apraxie bucco-linguale, une apathie et une pauvreté des mouvements spontanés. Le mutisme évolue vers une dysarthrie avec agrammatisme et troubles du comportement (irritabilité, labilité émotionnelle, troubles de la personnalité). Les déficits attentionnels sont fréquemment présents. La récupération du langage est plus lente et plus complexe lorsque la lésion s'étend du vermis vers les hémisphères cérébelleux.

Le contrôle des émotions est perturbé chez certains patients cérébelleux. Les mécanismes demeurent encore mal compris.

Les déficits des sphères cognitives, comportementales et affectives évoquent une dysfonction des circuits cérébro-cérébelleux qui impliquent le cortex préfrontal, pariétal postérieur, temporal supérieur, limbique et paralimbique.

## Références

1. Gilman S, Bloedel JR, Lechtenberg R (1981) Disorders of the cerebellum. Contemporary Neurology Series. FA Davis, Philadelphia
2. Manto M (2002) Clinical signs of cerebellar disorders. In: The Cerebellum and Its Disorders. Manto M, Pandolfo M (eds). Cambridge University Press, Cambridge, UK, p 97-120
3. Holmes G (1917) The symptoms of acute cerebellar injuries from gunshot wounds. *Brain* 40: 461-535
4. Dow RS, Moruzzi G (1958) The physiology and pathology of the cerebellum. University of Minnesota Press, Minneapolis
5. Manto M, Godaux E, Jacquy J (1995) Detection of silent cerebellar lesions by increasing the inertial load of the moving hand. *Ann Neurol* 37: 344-50
6. Babinski J (1902) Sur le rôle du cervelet dans les actes volitionnels nécessitant une succession rapide de mouvements (diadococinésie). *Rev Neurol* 10:1013-5
7. Grimaldi G, Manto M (2013) Mechanisms and Emerging Therapies in Tremor Disorders. Springer, New York
8. Riva D, Giorgi C (2000) The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumors. *Brain* 123: 1051-61
9. Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC (2007) The neuropsychiatry of the cerebellum: insights from the clinic. *Cerebellum* 6: 254-67
10. Bellebaum C, Daum I (2007) Cerebellar involvement in executive control. *Cerebellum* 6: 184-92

Les ataxies cérébelleuses sont classiquement divisées en formes sporadiques et en formes héréditaires [1-4]. Ces dernières incluent les ataxies de transmission récessive, de transmission dominante (en particulier les SCAs : *spinocerebellar ataxias*, voir chapitre 23) et les maladies mitochondriales. L'anamnèse est déterminante pour en reconstituer la généalogie :

- une transmission récessive est suspectée si plusieurs membres d'une même fratrie sont atteints ou en présence d'une consanguinité. Dans la grande majorité des ataxies récessives, les symptômes apparaissent avant l'âge de 25 ans ;
- lorsque plusieurs générations successives sont affectées par la maladie, une transmission dominante est présumée. Une anticipation est souvent retrouvée. Dans les ataxies associées à une expansion de triplets, le début précoce et la sévérité de la maladie sont corrélés à la taille de l'expansion (voir chapitre 23). L'absence d'histoire familiale ne permet toutefois pas d'exclure une ataxie héréditaire en raison notamment d'une possible néo-mutation ou d'une fausse paternité ;
- l'atteinte de sujets masculins par voie maternelle suggère une transmission liée au chromosome X ;
- les ataxies mitochondriales peuvent se transmettre de manière dominante ou récessive en raison de mécanismes comme l'hétéroplasmie. De plus, des formes sporadiques peuvent être dues à des mutations mitochondriales.

L'anamnèse tiendra compte de l'origine géographique du patient et de son exposition à des facteurs locaux ou environnementaux (exposition à des substances toxiques...).

L'âge de début, le mode de présentation et la présence de signes cliniques extracérébelleux sont des éléments clés pour parvenir au diagnostic [5-7].

En raison du nombre croissant de tests génétiques disponibles, il est conseillé de réévaluer régulièrement les patients si un diagnostic n'a pu être posé antérieurement. Chez les patients âgés de plus de 50 ans, il n'est pas rare que des causes génétiques et des causes acquises contribuent ensemble à la symptomatologie cérébelleuse (ataxie d'origine multifactorielle).



Examens complémentaires

L'imagerie cérébrale, en particulier l'IRM cérébrale, permet d'évaluer la morphologie du cervelet et d'identifier des lésions structurales. Dans la plupart des cas, le bilan d'une ataxie cérébelleuse nécessite des tests biologiques sanguins et des tests génétiques.

Sur le plan pratique, la mise au point peut démarrer sur la base de l'âge de présentation. On peut subdiviser les ataxies cérébelleuses en :

- ataxies congénitales et de l'enfance/adolescence ;
- ataxies de l'adulte jeune ;
- ataxies de la personne âgée.

Ataxies congénitales et de l'enfance/adolescence

Les principales causes sont citées dans le tableau I.

Tableau I – Ataxies congénitales, de l'enfance et de l'adolescence.

Maladies développementales (voir chapitre 7)
Maladies liées au chromosome X
Ataxies dominantes (ataxies épisodiques, SCA1, SCA2, SCA7, SCA8, SCA13, SCA25, SCA27; voir chapitre 23)
Ataxies récessives (ataxie de Friedreich, ataxie avec apraxie oculomotrice AOA1 et AOA2, AVED, abétalipoprotéïnémie, maladie de Refsum, gangliosidose GM2, maladie de Krabbe, maladie de Niemann-Pick type C, adrénoleucodystrophie, xanthomatose cérébro-tendineuse, ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay, syndrome de Marinesco-Sjögren, acidurie hydroxyglutarique, désordre congénital de la glycosylation ; voir chapitre 17)
Cérébelle/syndrome parainfectieux*

\*Contexte infectieux suggestif (voir chapitre 10)

Les éléments cliniques et paracliniques permettant d'orienter le diagnostic sont repris dans le tableau II.

Tableau II – Éléments permettant d'orienter le diagnostic d'une ataxie cérébelleuse de l'enfant ou de l'adolescent.

Maladie	Orientation diagnostique
Ataxie de Friedreich	Début dans l'enfance ou l'adolescence Aréflexie myotatique Déficit proprioceptif Signes pyramidaux Cardiomyopathie Diabète Scoliose Surdité
Ataxie avec apraxie oculomotrice (AOA1)	Apraxie oculomotrice Neuropathie axonale Chorée, dystonie <i>Pes cavus</i> Hypoalbuminémie, hypercholestérolémie

Ataxie avec apraxie oculomotrice (AOA2)	<p>Apraxie oculomotrice</p> <p>Choréathétose, dystonie</p> <p>Neuropathie axonale sensitive</p> <p>Élévation des taux sanguins d'alpha-fœtoprotéine</p> <p>Hypercholestérolémie</p> <p>Augmentation des taux sanguins de CK (créatine kinase)</p>
Ataxie-télangiectasies	<p>Débute dans l'enfance</p> <p>Télangiectasies oculo-cutanées</p> <p>Choréathétose</p> <p>Dystonie</p> <p>Immunodéficience</p> <p>Cancer</p> <p>Élévation des taux sanguins d'alpha-fœtoprotéine</p>
AVED	<p>Débute avant l'âge de 18 ans</p> <p>Aréflexie myotatique</p> <p>Déficit proprioceptif</p> <p>Signes pyramidaux</p>
Abêtalipoprotéinémie	<p>Débute entre 4 et 15 ans</p> <p>Symptômes digestifs – malabsorption</p> <p>Signes de polyneuropathie</p> <p>Rétinopathie</p> <p>Présence d'acanthocytes</p> <p>Diminution des taux sanguins de vitamine A/E</p>
Maladie de Refsum	<p>Débute avant 26 ans</p> <p>Rétinite pigmentaire</p> <p>Anosmie</p> <p>Polyneuropathie</p> <p>Surdité</p> <p>Ichtyose</p>
Acidurie hydroxyglutarique	<p>Retard mental</p> <p>Épilepsie</p> <p>Macrocéphalie</p> <p>Signes pyramidaux</p>
Déficit cérébral en folate	<p>Début dès l'âge de 4 mois</p> <p>Agitation psychomotrice</p> <p>Irritabilité</p> <p>Insomnies</p> <p>Retard psychomoteur</p> <p>Épilepsie</p> <p>Paraplégie spastique</p> <p>Dyskinésies</p> <p>Déficits visuels dès l'âge de 3 ans</p> <p>Diminution des taux de 5-méthyltétrahydrofolate dans le LCR</p> <p>Élévation des taux sanguins d'homocystéine/homocystinurie</p>
Syndrome de déficience Glut1	<p>Retard de développement psychomoteur</p> <p>Épilepsie</p> <p>Dystonie</p> <p>Spasticité</p> <p>Diminution des taux de glucose dans le LCR</p>

Les examens complémentaires à réaliser en cas de suspicion d’une ataxie cérébelleuse récessive sont regroupés dans le tableau III.

**Tableau III** – Investigations complémentaires face à une suspicion d’ataxie cérébelleuse récessive.

Tests génétiques	En fonction du phénotype
Tests biologiques sanguins	Vitamine E Lactate/pyruvate Immunoglobulines Acanthocytes Lipidogramme Alpha-fœtoprotéine Albumine Acide folique Vitamine B12 Cuivre/céruloplasmine Enzymes (hexosaminidase, arylsulfatase, galactosidase, galactocérébrosidase, neuraminidase) Acides gras à très longue chaîne (VLCFA) Acide phytanique Acides organiques
Métabolisme urinaire	Alcools biliaires
Biopsie de peau	En cas de suspicion de maladie de stockage

Ataxies de l’adulte jeune

Les principales causes sont résumées dans le tableau IV. Les examens complémentaires sont repris dans le tableau V. L’âge moyen des ataxies cérébelleuses dominantes (SCAs) se situe entre 30 et 50 ans (voir chapitre 23), mais il existe une importante variabilité en fonction du type de maladie. Une anticipation marquée est suggestive d’une SCA de type 2, 7 ou 17.

**Tableau IV** – Diagnostic différentiel d’une ataxie cérébelleuse de l’adulte jeune.

Maladie	Éléments orientant le diagnostic
SCA	Transmission dominante Forme de présentation cérébelleuse « pure » ou présence de signes extracérébelleux (ophtalmoparésie, mouvements anormaux, déficits pyramidaux, déficits cognitifs/comportementaux, épilepsie, polyneuropathie)
Ataxie épisodique (EA)	Transmission dominante Accès d’ataxie (« crises ») Histoire de migraine (EA de type 2) Myokimies Ataxie kinésigénique
Ataxie de Friedreich (FRDA)/ Ataxie de Friedreich de début tardif (LOFA)*	Aréflexie myotatique Signe de Babinski
FXTAS ( <i>fragile X-associated tremor/ataxia syndrome</i> )	Transmission liée au chromosome X Histoire familiale d’infertilité, de ménopause précoce, de retard mental Déficits cognitifs Signes extrapyramidaux

Maladie de Wilson	Anneau de Kayser-Fleischer Chorée, dystonie, tremblements Altérations de la fonction hépatique
Tumeur	Déficits focaux Hypertension intracrânienne
Syndrome paranéoplasique	Début subaigu Signes d'une néoplasie sous-jacente
Syndrome infectieux/para-infectieux	Historique d'infection (fièvre, rash cutané...) Élévation des taux d'immunoglobulines (sérum, LCR)
Sclérose en plaques	Névrite optique Histoire de poussées et rémissions IRM cérébrale/potentiels évoqués/LCR : anomalies suggestives
Ataxie cœliaque	Historique d'allergie au gluten Symptômes digestifs Élévation des anticorps (anti-gliadine/anti-endomysium/anti-transglutaminase) Biopsie duodénale positive
Intoxication	Historique Recherche environnementale
Maladie endocrinienne	Hypothyroïdie Thyroïdite de Hashimoto
Xanthomatose cérébro-tendineuse	Signes pyramidaux Déterioration cognitive Polyneuropathie Xanthomes Diarrhée
Maladie à prions	Démence Forme ataxique Histoire familiale (maladie de Gerstmann-Sträussler-Schenker)
Leucodystrophie – métachromatique – adrénoleucodystrophie – maladie de Krabbe	Atteinte de la substance blanche cérébrale Déterioration cognitive Syndrome pyramidal
Syndrome de Kearns-Sayre	Ophtalmoplégie, rétinite pigmentaire, anomalies de la conduction cardiaque
MELAS	Myopathie, encéphalopathie, acidose lactique, déficits <i>stroke-like</i>
MERFF	Épilepsie myoclonique, myopathie, démence, surdité, épilepsie
NARP	Polyneuropathie, rétinite pigmentaire
Syndrome de May-White	Myoclonies, surdité
IOSCA	Origine finlandaise Polyneuropathie Ophtalmoplégie Atrophie optique Épilepsie
MIRAS	Migraine, épilepsie, myoclonies, ophtalmoplégie, polyneuropathie
SANDO**	Neuropathie ataxique sensitive (surtout axonale), dysarthrie/dysphagie, ophtalmoparésie, parfois épilepsie
Psychogène	Début brutal, rémission inexpiquée, théâtralisme

\*Début entre 25 et 50 ans.

\*\*Voir mutation POLG.

**Tableau V** – Investigations complémentaires dans le bilan de l'ataxie cérébelleuse de l'adulte jeune.

<b>Tests génétiques</b>	
Tests sanguins	Vitesse de sédimentation, taux de CRP Examen hématologique standard Tests de la fonction rénale/hépatique Ionogramme sanguin Glycémie/Hémoglobine glyquée/Test de tolérance au glucose Facteurs antinucléaires TSI/anticorps anti-TPO Électrophorèse des protéines ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine) Vitamine E, vitamine B12, acide folique Recherche d'acanthocytes Lipidogramme Lactate/pyruvate Cuivre et céruloplasmine Anticorps anti-gliadine/anti-endomysium/anti-transglutaminase Anticorps anti-GAD Anticorps associé à un syndrome paranéoplasique (Yo, Ri, Hu, CV2, Tr, Ma1, mGluR1, amphiphysine)
Analyses du LCR	Cellularité et cytologie Protéïnorachie, glycorachie Lactate Cultures Index IgG, bandes oligoclonales Protéine 14-3-3 Anticorps associé à un syndrome paranéoplasique
EEG	Recherche de ralentissement/pointes/décharges périodiques
Neurophysiologie fonctionnelle	EMG/vitesses de conduction sensori-motrice Potentiels évoqués Tests de la fonction autonome
PET/CT-scan du corps entier	Recherche de néoplasie occulte
Biopsie de muscle	Recherche de signes de maladie mitochondriale
Biopsie de nerf	Bilan d'une neuropathie d'étiologie indéterminée
Biopsie de peau/conjonctivale	Suspicion maladie de stockage
Tests urinaires	Électrophorèse des protéines Screening métabolique (acides aminés) Alcools biliaires Métaux lourds

Adapté de Manto, 2010.

## Ataxies de la personne âgée

Le diagnostic différentiel des ataxies de la personne âgée est repris dans le tableau VI. Il ne faut pas négliger les comorbidités qui sont fréquentes chez la personne âgée.

**Tableau VI** – Diagnostic différentiel des ataxies de la personne âgée.

	Éléments orientant le diagnostic	Examens complémentaires
AVC	Début brutal Facteurs de risques cardiovasculaires	Imagerie cérébrale (IRM) Bilan cardiovasculaire
Traumatisme	Anamnèse	Imagerie cérébrale
Infectieux/para-infectieux	Historique d'infection	Sérologies infectieuses Imagerie cérébrale EEG* Dosage Protéine 14-3-3*
MSA	Dysautonomie Parkinsonisme Signes pyramidaux	Imagerie cérébrale Tests autonomes EMG des sphincters
Ataxie dominante (SCA)	Historique familial	Imagerie cérébrale Tests génétiques
FXTAS	Historique familial	Imagerie cérébrale Tests génétiques
Tumeur primitive/métastase(s)	Histoire de néoplasie Hypertension intracrânienne Déficits focaux	Imagerie cérébrale Biopsie cérébrale Bilan oncologique
Paranéoplasique	Histoire de néoplasie	Recherche d'anticorps PET/CT-scan du corps entier
Toxique	Abus d'alcool Intolérance médicamenteuse Cause environnementale	Tests sanguins
ILOCA (SAOA)**		

\*Maladies à prions.

\*\*Diagnostic d'exclusion (voir chapitre 16).

## Références

1. Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC (2007) Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet* 71(1): 12-24
2. Klockgether T (2010) Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 9(1): 94-104
3. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, *et al.* (2004) Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 3(5): 291-304

4. Gilman S, Bloedel JR, Lechtenberg R (1981) Disorders of the cerebellum. Contemporary Neurology Series. FA Davis, Philadelphia
5. Fogel BL, Perlman S (2006) An approach to the patient with late-onset cerebellar ataxia. *Nat Clin Pract Neurol* 2(11): 629-35
6. Manto M (2010) Cerebellar Disorders. A Practical Approach to Diagnosis and Management. Cambridge University Press, Cambridge, UK
7. Manto M, Marmolino D (2009) Cerebellar ataxias. *Curr Opin Neurol* 22(4): 419-29



Les troubles du développement du cervelet résultent soit de causes endogènes (anomalies génétiques et métaboliques) ou exogènes (intoxications, infections, irradiations). Ces anomalies peuvent affecter les différents stades de l'histogenèse pré-et postnatale du cervelet [1] :

- la segmentation rostrocaudale et ventrodorsale du tube neural et la spécification des zones germinales (lèvres rhombiques pour les grains, et neuroépithélium ventriculaire pour les cellules de Purkinje et les interneurons) ;
- la migration et la prolifération des neuroblastes ;
- leur différenciation sous l'effet de facteurs génétiques et environnementaux, leur maturation et l'axonogenèse ;
- l'organisation trilaminaire et morphologique du cervelet (fissuration et foliation).

Il convient de rappeler que le volume cérébelleux repose sur la multiplication des grains sous la dépendance du Shh sécrété par les cellules de Pukinje (voir aussi Chapitre 1), de sorte que toute atteinte génétique ou trophique de ces cellules débouchera sur une aplasie/hypoplasie/dysgénésie du cervelet.

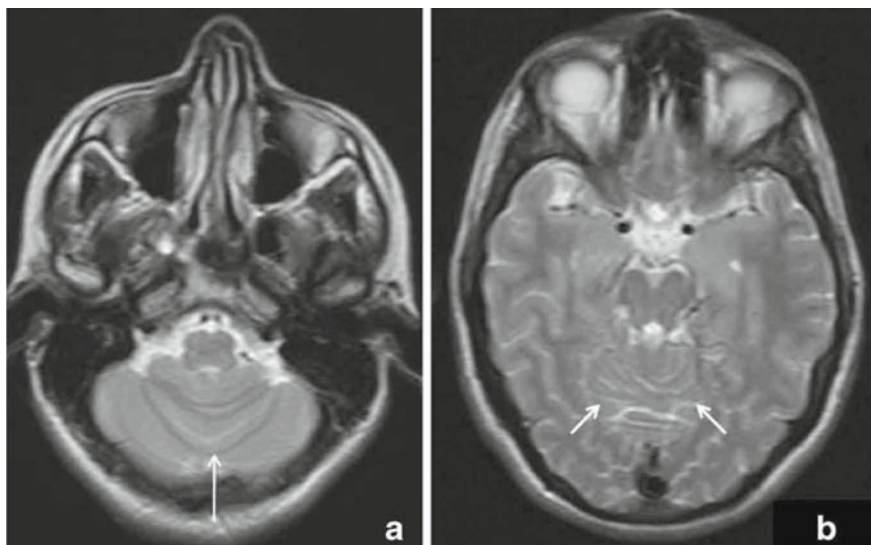
---

## Rhombencephalosynapsis

Une altération des segmentations rostro-caudale et ventrodorsale du tube neural peut entraîner respectivement [2] : une augmentation de volume du vermis antérieur et une rhombencéphalosynapsis (RE).

La RE se caractérise par une absence plus ou moins complète du vermis, et des noyaux fastigiaux ainsi que par une fusion des hémisphères cérébelleux (fig. 1). L'atteinte cérébelleuse comporte une absence de vermis antérieur et une atteinte variable du vermis postérieur. Le nodulus voire le flocculus peuvent seuls être présents [3, 4]. Il peut s'y associer une fusion des noyaux dentelés, des pédoncules cérébelleux et des thalamus, ainsi qu'une absence de bulbe olfactif (30 % des cas), une dysgénésie pellucido-septale, fornicale et calleuse, une fusion colliculaire, une hypoplasie olivaire, une atrésie ou une sténose de l'aqueduc de Sylvius pouvant causer une hydrocéphalie et une holoprosencéphalie lobaire. Cliniquement, existent le plus fréquemment une ataxie, des troubles variables de la cognition, une dysarthrie, des atteintes oculomotrices (strabisme, nystagmus), une hypotonie musculaire, une épi-

lepsie et des mouvements stéréotypés de la tête. Le RE s'associe fréquemment à deux syndromes : VACTERL et le syndrome cérébello-trigémino-dermo-dysplasique de Gomez-Lopez-Hernandez. Le premier comprend : des anomalies vertébrales, une atrésie anale, des anomalies cardiovasculaires, une fistule transœsophagienne, des anomalies rénales et un défaut des membres (VACTERL). Le second rassemble spécifiquement : RE, anesthésie trigéminalle cependant inconstante, une alopecie et, souvent, brachy-turricéphalie liée à une craniosténose. L'origine de ces troubles imputés à un défaut d'induction des structures médianes reste inconnue même si certains auteurs ont suggéré le rôle possible du facteur de transcription LBX1.

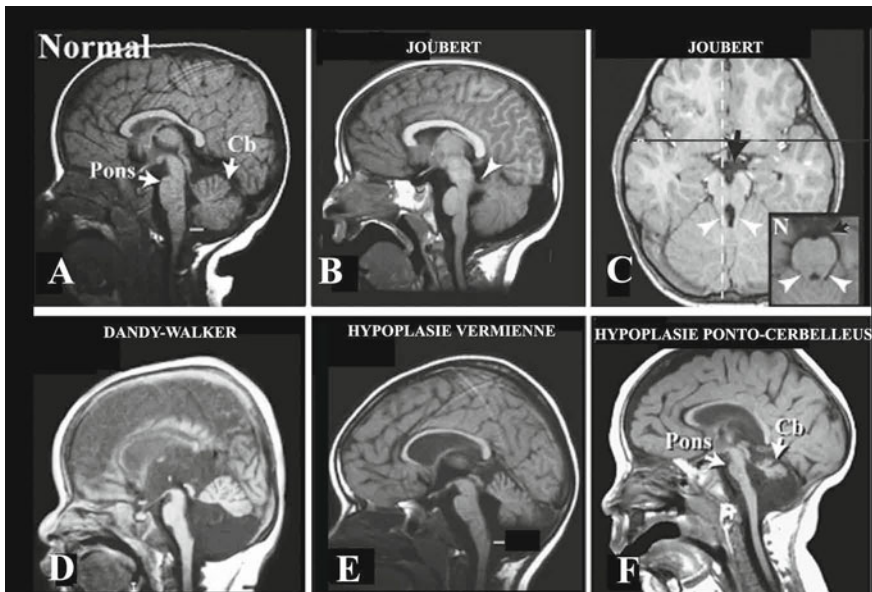


**Fig. 1** – Rhombencéphalosynapsis partielle sur des coupes axiales en IRM passant par le cervelet et le tronc cérébral. **A.** Agénésie du vermis inférieur associée à une fusion des hémisphères cérébelleux inférieurs (flèche). **B.** Dysplasie du vermis supérieur (flèches) (d'après Alkan O, Kizilkilic O, Yidirim T (2009) Malformations of the midbrain and hind brain: a retrospective study and review of the literature. *Cerebellum* 8: 355-65. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).

## Syndrome de Joubert

Le syndrome de Joubert (SJ) et les troubles associés (ASJ) constituent un groupe d'affections autosomiques récessives s'exprimant cliniquement par : ataxie, hypotonie, troubles respiratoires (accès néonataux d'hyperpnées et d'apnées d'origine centrale) et oculomoteurs (apraxie, nystagmus, strabisme), et retard mental [2, 5-8]. Il peut aussi s'y associer des atteintes dystrophiques rétiniennes, colobomateuses, fibrokystiques des reins, fibreuse hépatique, polydactyliques, dysmorphique faciale, et du cerveau (polymicrogyrie et encéphalocèle occipitale). Le syndrome de Joubert se caractérise morphologiquement par une hypoplasie et une dysplasie vermiennes, un élargissement des

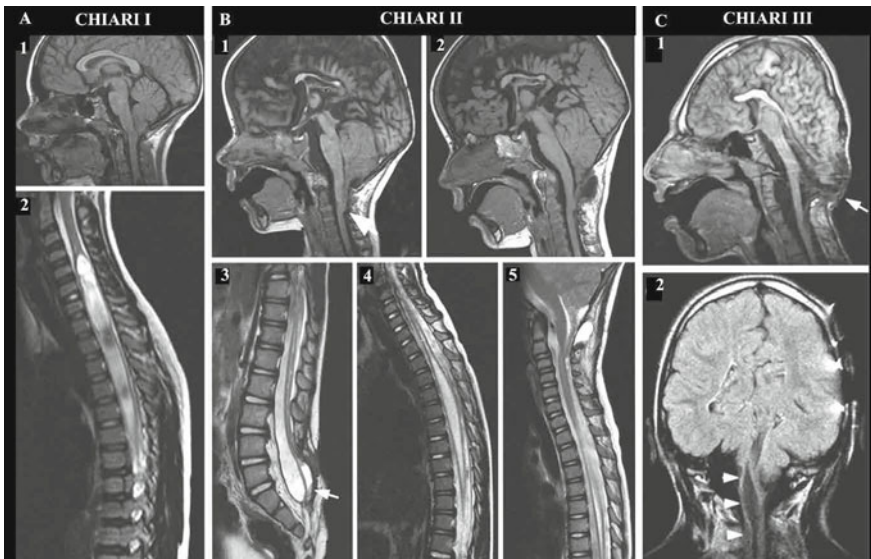
pédoncules cérébelleux supérieurs et un creusement de la fosse interpédunculaire, qui concourent à former le signe dit de la molaire sur les coupes axiales d'imagerie cérébrale (fig. 2B et 2C). Différents gènes ont été incriminés dans cette pathologie comme AHI1, NPHP1, CEP290, CC2D2A, RPGRIP1L, ARL13B, OFD1, INPP5E, TMEM67 et TMEM216. Si la fonction exacte des protéines encodées par ces gènes demeure encore inconnue, elles entrent cependant dans la constitution du cil basal et du centrosome des cellules de Purkinje et des grains. Ce procès ciliaire se compose d'une évagination membranaire autour d'un complexe microtubulaire. Il apparaît indispensable, chez la souris, à la reconnaissance des signaux Shh et Wnt, et, corrélativement, à la prolifération des grains dans la couche granulaire externe.



**Fig. 2** – Illustrations en imagerie par résonance magnétique d'un cervelet normal chez un enfant (coupe sagittale en **A**) et d'anomalies développementales incluant : **B et C.** le syndrome de Joubert (la coupe axiale montre le signe « de la molaire » au niveau mésencéphalique, en comparaison avec l'aspect normal) ; **D.** le syndrome de Dandy-Walker ; **E.** l'hypoplasie vermiennne ; **F.** l'hypoplasie ponto-cérébelleuse (d'après Sajjan SA, Waimet KE, Millen KJ (2010) Novel approaches to studying the genetic basis of cerebellar development. *Cerebellum* 9: 272-83. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).

## Malformation de Chiari

La malformation de Chiari (MC) consiste en une hernie des amygdales cérébelleuses à travers le foramen magnum, et compte principalement deux types (MC1 et MC2) (fig. 3). Les types 3 (hernie cérébelleuse avec ménin-gocèle) et 4 (hypoplasie générale) plus rares mais bien plus sévères ont une issue souvent fatale [9-11]. Récemment, un type 0 (syringomyélie sans her-nie amygdalienne) a été ajouté.



**Fig. 3** – Malformations cérébelleuses de Chiari. **A.** Type I avec hernie amygdalienne en deçà du foramen magnum (1) et syringomyélie (2). **B.** Type II avec hernie amygdalienne inférieure (1 et 2) et hydrosyringomyélie (3-5). **C.** Type III. (d'après Manto M, Christian H (2012) Chiari malformations. In: Manto M, Gruol DI, Schmähmann JD, et al. (eds), *Handbook of Cerebellum*, p 1873, Berlin © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).

MC1 est définie par une ectopie d'au moins une amygdale cérébelleuse d'aspect triangulaire et effilé, et située à plus de 5 mm en dessous du foramen magnum au sein du canal rachidien cervical (fig. 3A). La fosse postérieure apparaît de petit volume. Hydrocéphalie (25 % des cas) voire hydrosyringomyélie peuvent coexister avec cette ectopie. Quoiqu'asymptomatique dans 50 % des cas, l'expression clinique de MC1 peut inclure : céphalées souvent occipitales, cervicalgies, paralysie des nerfs crâniens, nystagmus, torticolis, ataxie, scoliose, faiblesse musculaire et, parfois, des accès paroxystiques de maux de tête, nausées, vertiges, éternuements, vomissements et syncope. Chez le nourrisson, il peut en résulter une compression du tronc cérébral à l'origine d'hypersomnolence, d'apnée centrale voire de mort subite. Il peut s'y adjoindre des symptômes liés à la syringomyélie quand elle est présente (instabilité, scoliose douloureuse et progressive, troubles sensitivomoteurs, contractions musculaires de type dystonique) plus rarement à une syringobulbie. MC1 peut s'observer dans différents syndromes comme celui de Klippel-Feil, rachitisme hypophosphorémique, achondroplasie, dysplasie spondylo-épiphysaire tardive, ou l'impression basilaire primitive.

MC 1 résulterait d'un hypodéveloppement de l'os endochondral occipital au cours de l'embryogenèse, qui refoulerait le rhombencéphale hors de la fosse postérieure. Une corrélation entre MC1 et certaines anomalies génétiques a été retrouvée concernant certains locus des chromosomes 3 (FOXP1), 9 et 15.

MC2 correspond à une hernie inférieure et à une compression du rhombencéphale et du cervelet (le plus souvent le vermis : pyramis, uvule et nodule, et les amygdales) à travers le foramen magnum élargi (fig. 3B). Ces anomalies

peuvent cohabiter avec : un petit volume de la fosse postérieure, une réduction variable du volume du cervelet, une sténose du IV<sup>e</sup> ventricule, une déformation de la lame tectale, une altération des noyaux pontiques et de l'olive bulbair, une implantation basse du torcula et une sténogyrie occipitale. Plus à distance, peuvent être notées : une dysgénésie ou une agénésie du corps calleux (80 % et 33 % des cas, respectivement), une hydrosyringomyélie et une myéломéningocèle le plus souvent lombaire. Hydrocéphalie et ventriculomégalie peuvent aussi survenir. Très récemment, des anomalies structurales des cortex frontal et postérieur ont été détectées. MC2 se traduit cliniquement par des troubles sphinctériens, dysphagiques, respiratoires et moteurs, d'aggravation progressive en période néonatale, et pouvant entraîner la mort. MC2 pourrait être causée par une fuite du LCR à travers une ouverture anormale du tube neural entraînant une hypoplasie du IV<sup>e</sup> ventricule et de l'endocrâne de la fosse postérieure à l'origine de la hernie inférieure rhombencéphalique.

---

## Syndrome de Dandy-Walker

Le syndrome de Dandy-Walker (SDW) se définit par la dyade suivante : hypoplasie vermienne et kyste de la fosse postérieure, associés ou non à une hydrocéphalie. Il comprend cliniquement : une ataxie et un nystagmus, auxquels peuvent s'associer une paralysie des nerfs crâniens, une comitativité, ralentissements moteur et psychomoteur [2, 5-8]. Le diagnostic est souvent porté devant une macrocéphalie chez le nouveau-né. Des troubles cognitifs peuvent aussi survenir à la suite des anomalies cérébelleuses (lobulation vermienne défectueuse) et cérébrales. Il comporte anatomiquement : une hypoplasie voire une agénésie vermienne partielle ou totale, une hypoplasie des hémisphères cérébelleux, une poche kystique communiquant avec le quatrième ventricule élargi, une augmentation de volume de la fosse postérieure et une situation haute de la torcula (fig. 2D). Le kyste se constitue aux dépens du voile médullaire supérieur qui ne fusionne pas avec les plexus choroïde, et communique avec le IV<sup>e</sup> ventricule. Hydrocéphalie et agénésie/hypogénésie du corps calleux (25 % des cas) peuvent également se voir dans SDW, ainsi que polymicrogyrie, hétérotopies corticales, encéphalocèle occipitale, hamartomes, anomalies des olives bulbaires et décussation des pyramides, et holoprosencéphalie. Ce syndrome peut également s'associer à diverses atteintes systémiques cardiovasculaire, urogénitale, pulmonaire, des extrémités de membres, oculaire ou encore faciale.

L'origine génétique exacte de ce syndrome reste à déterminer. Néanmoins, des anomalies à type de délétion ou de duplication portant sur certains gènes (3q24, 2q36.1, 9p, 13q2) ont révélé leur rôle possible dans cette affection. Par exemple, une délétion du chromosome 3q24 qui renferme les gènes ZIC1 et ZIC4 connus chez la souris pour coder des protéines qui régulent la prolifération des grains par la voie métabolique du Shh. Chez l'humain, cette délétion induit un ensemble de phénotypes du SDW à des hypoplasies vermiennes modérées. Chez l'enfant, des positions ectopiques sous-piale

et intraparenchymateuse sous-corticale pour les grains ont été objectivées, témoignant de migrations aberrantes.

SDW s'inscrirait dans un continuum incluant les variantes de SDW, la méga cisterna magna, et le kyste de Blake.

---

## Méga cisterna magna

La méga cisterna magna (MCM) se caractérise par un élargissement kystique de la cisterna magna, sans anomalie vermienne. De plus, il n'existe pas d'hydrocéphalie en raison de la communication entre le IV<sup>e</sup> ventricule, et la formation kystique. Si les patients s'avèrent majoritairement asymptomatiques, certains peuvent néanmoins développer des troubles du langage (fluence verbale et sémantique, mémoire de travail) et de la cognition.

---

## Kyste de Blake

Le kyste de Blake (KB) procède d'une ballonnisation du voile médullaire supérieur dans la cisterna magna en raison d'une imperforation du foramen de Magendi par défaut d'incorporation dans le voile inférieur du tissu choroïdien [12]. Il s'ensuit une dilatation du IV<sup>e</sup> ventricule et une possible compression du cervelet, avec ou non hypoplasie consécutive, voire une hydrocéphalie. La présence de foramen latéraux (trous de Luschka) fonctionnels permet d'éviter l'installation d'une hydrocéphalie. Le kyste de Blake se révèle souvent par une macrocéphalie et une hydrocéphalie chez le nouveau-né. Chez le jeune enfant, le kyste de Blake peut demeurer asymptomatique ou causer, le plus souvent, des céphalées, des vertiges, une ataxie, un nystagmus voire des syncopes.

---

## Kystes arachnoïdiens

Les kystes arachnoïdiens (KA) congénitaux de la fosse postérieure correspondent à une accumulation de liquide céphalorachidien dans un dédoublement de l'arachnoïde [13]. L'expression clinique des KA dépend de leur localisation (souvent supra- ou infravermienne), de leur volume qui peut s'accroître au cours du temps, de l'effet de masse exercé sur le cervelet et le tronc cérébral, et de la présence d'une hydrocéphalie obstructive. Les symptômes fréquemment rencontrés comprennent : céphalées, troubles de la marche, nystagmus et syndrome cérébelleux, voire macrocéphalie. Divers mécanismes ont été postulés afin d'expliquer la formation et le développement des KA. La paroi du kyste peut être histologiquement normale ou modifiée (absence de trabéculations, faisceaux de collagène, hyperplasie cellulaire), et dérive d'une



duplication ou d'un dédoublement de l'arachnoïde. L'augmentation de volume du kyste serait consécutive à une sécrétion liquidienne par les cellules pariétales, ou par un écoulement unidirectionnel des espaces sous-arachnoïdiens vers la cavité kystique en raison de l'existence d'une valve.

## Hypoplasie cérébelleuse

L'hypoplasie cérébelleuse (HC) se définit par une diminution de volume du cervelet sans anomalie morphologique et structurale (fig. 2E). Elle peut s'accompagner d'un syndrome cérébelleux (ataxie, hypotonie, nystagmus, tremor et dysarthrie), de comitalité, et de troubles cognitifs et du langage. Cependant, il ne semble pas exister de corrélation stricte entre l'importance de l'hypoplasie cérébelleuse et les troubles neurologiques et cognitifs observés. L'HC vermienne concerne essentiellement les syndromes décrits plus haut : SDW, SJ et RS. Les formes unilatérales restent rares et proviendraient le plus souvent d'accidents hémorragiques prénataux lesquels pourraient aussi donner une fente cérébello-corticale parfois associée. Les HC globales peuvent survenir, quant à elles, au décours [2, 6, 14] :

- d'anomalies génétiques :
  - trisomie 13 et 18, mais aussi 9, 12q, 17 et 21 ;
  - mutation du gène *Ptfla* [8] ;
  - mutation des gènes de la double cortine *DCX* (chromosome Xq22.3), *LIS1* (chromosome 17p13.3), de l' $\alpha$ -tubuline 1A *TUBA1A* (chromosome 12q12-q14) associée à une lissencéphalie, une polymicrogyrie voire des hétérotopies nodulaires, ainsi que de la  $\beta$ -tubuline *TUBB2B* et *TUBB* (chromosomes 6p25.2 et 16q24.3, respectivement) ;
  - mutation des gènes de la glycoprotéine reeline (chromosome 7q22), la lipoprotéine-récepteur *VLDRL* (chromosome 9p24), l'apoprotéine *ER2* et de la protéine adaptatrice *DAB 1*, qui se répercutent sur l'ensemble du cervelet de foliation modeste ;
  - syndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (maladie multisystémique à début prénatal liée à une atteinte du chromosome Xq28) ;
  - syndrome vélo-cardio-facial autosomique dominant (chromosome 11q11.2) ;
  - syndrome oculo-cérébro-cutané de Delleman ;
  - syndrome *CHARGE* autosomique dominant (colobome, malformation cardiaque, atrésie choanale, retard mental et anomalies du système auditif) ;
- d'anomalies métaboliques :
  - mitochondriopathies (syndrome de Leigh, MELAS, déficit en pyruvate déshydrogénase) ;
  - dystroglycanopathie (voir ci-après) ;
  - troubles congénitaux de la glycosylation (CDG) notamment déficit en phospho-manno-mutase-2 ;

- maladie de Tay-Sachs (gangliosidose GM2 due à un déficit en hexosaminidase A codée par le chromosome 15 pour les variantes B et B1, ou de l'activateur enzymatique de l'hydrolyse de GM2, codé par le chromosome 5 pour la variante AB) ;
- maladie de Menkès (anomalie de la protéine intracellulaire transporteuse de cuivre MNK codée par le chromosome Xq13.3, et nécessaire à l'exocytose du cuivre) ;
- syndrome Smith-Lemli-Opitz (trouble autosomique récessif du métabolisme du cholestérol secondaire à un déficit de stérol delta-7-réductase par mutation affectant le chromosome 11q) ;
- syndrome de Zellweger (maladie péroxysomiale) ;
- déficit en adényl-o-succinase ;
- déficit en cofacteur du molybdène ;
- déficit en sulfite oxydase ;
- d'infections (cytomégalovirus) ;
- de l'intoxication par des substances tératogènes (éthanol, cocaïne, phénytoïne et valproate de sodium) ;
- de la prématurité.

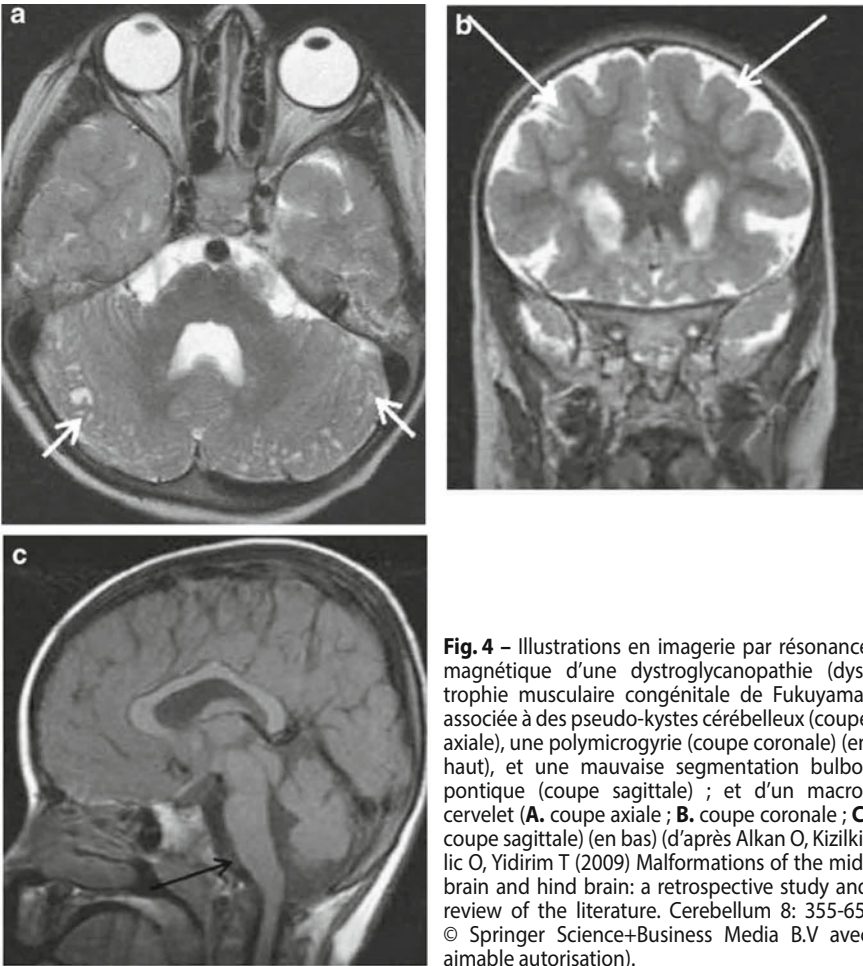
Des cas d'HC isolée sans causes à ce jour circonscrites ont aussi été définis.

## Dystroglycanopathies

Les dystroglycanopathies consécutives à l'ajout d'un groupement manose à une molécule  $\alpha$ -dystroglycane comptent essentiellement : le syndrome de Walker-Warburg (SWW), la dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama (DMCF) (fig. 4), le syndrome musculo-oculo-cérébral et les dystrophies musculaires congénitales de type 1C et 1D [2, 6]. Ces malformations touchent préférentiellement le vermis, et comprennent des hypoplasies, dysplasies et dysmorphies cérébelleuses (kystes parenchymateux et foliation anormale), ainsi qu'une hypoplasie pontique.

SWW est une maladie autosomique récessive se manifestant cliniquement par : une hypotonie, une faiblesse musculaire, un retard mental, une comitialité et des anomalies oculaires (microphthalmie, colobome, cataracte et malformation rétinienne). Il existe, en plus des malformations cérébelleuses, une lissencéphalie pavimenteuse, une hydrocéphalie et une hypomyélinisation. Une macro-ou microcéphalie et une malformation de Dandy-Walker ont été aussi décrites. La DMCF présente typiquement une polymicrogyrie frontotemporale et une pachygyrie occipitale. Dans 10 à 20 % des cas, des mutations génétiques ont été retrouvées pour les gènes codant : la protéine O-mannoside  $\beta$ 1, 2-N-acétyl-glucosaminyl-transférase, les protéine-O-mannosyl transférases 1 et 2, la fukutine, et la protéine associée à la fukutine FKR1. Une migration aberrante des grains a été observée ainsi qu'une discontinuité de la pie-mère, et pourrait être la conséquence d'une interaction défectueuse entre les grains et la membrane basale des cellules de Bergmann.





**Fig. 4** – Illustrations en imagerie par résonance magnétique d'une dystroglycanopathie (dystrophie musculaire congénitale de Fukuyama) associée à des pseudo-kystes cérébelleux (coupe axiale), une polymicrogyrie (coupe coronale) (en haut), et une mauvaise segmentation bulbo-pontique (coupe sagittale) ; et d'un macro-cervelet (**A.** coupe axiale ; **B.** coupe coronale ; **C.** coupe sagittale) (en bas) (d'après Alkan O, Kizilkilic O, Yidirim T (2009) Malformations of the mid-brain and hind brain: a retrospective study and review of the literature. *Cerebellum* 8: 355-65. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation).

## Dysplasie tegmentale pontique

La dysplasie tegmentale pontique (DTP) regroupe [15] : un aplatissement du pont et du relief de l'olive bulbaire, une absence de pédoncule cérébelleux moyen, un défaut de décussation des pédoncules cérébelleux supérieur, une protrusion du plancher du IV<sup>e</sup> ventricule liée à des fibres transverses ectopiques au sein du tegmentum pontique, et une hypoplasie vermiennne. DTP combine principalement : ataxie, nystagmus, un retard développemental, des atteintes des nerfs crâniens (trigéminal, facial, cochléo-vestibulaire, glossopharyngien), des troubles du langage, et des anomalies vertébrales et dysmorphiques. Ce syndrome serait le résultat d'un déficit de guidage des axones.

## Hypoplasie ponto-cérébelleuse

L'hypoplasie ponto-cérébelleuse (HPC) regroupe un ensemble de troubles neurodégénératifs de transmission autosomique récessive, s'installant progressivement durant la période prénatale, et subdivisés en sept groupes. Tous ces groupes présentent en commun : une hypoplasie/atrophie du pont et du cervelet, prédominant sur les hémisphères, une atteinte de l'olive bulbaire (perte neuronale et/ou anomalie morphologique), une microcéphalie et une ventriculomégalie variable [16] (fig. 2F). Ils expriment tous des déficits cognitifs, une comitialité, une dysphagie et des troubles moteurs. Les sept groupes comprennent essentiellement et plus spécifiquement :

- HPC 1 : une perte des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière, qui l'apparente à l'atrophie spino-musculaire, et une atteinte cérébrale variable ;
- HPC 2 : une atteinte cérébrale dans 40 % des cas, et des troubles extrapyramidaux (dyskinésie et dystonie) ;
- HPC 3 : une possible atrophie optique et un déficit en vitamine A ;
- HPC 4 : cette forme très proche de HPC 2 mais cliniquement plus sévère, avec notamment un clonus néonatal, une hypertonie et une hypoventilation, s'en distingue cependant par : le contour lisse des olives bulbaires, des zones du cervelet dépourvues de folia, l'important volume péricérébral de LCR, des kystes médians et un délai à la maturation du néocortex ;
- HPC 5 : cette forme s'avère également proche de HPC 4 mais avec une hypoplasie plus importante du vermis, et une absence ou une immaturité des noyaux dentelés ;
- HPC 6 : une atrophie cérébrale, un taux élevé de lactate avec ou sans dysfonctionnement mitochondrial des muscles ;
- HPC 7 : chez les garçons, absence de testicules palpables et micropénis.

HPC est causée par des mutations génétiques spécifiques altérant des enzymes impliquées dans des synthèses protéiques prénatales et la maturation d'ARN de transfert (ARNt) : kinase 1/endonucléase pour l'épissage de l'ARNt / arginyl-ARNt-synthétase mitochondriale (HPC 1), endonucléase pour l'épissage de l'ARNt (HPC 2, HPC 4, HPC 5), et arginyl-ARNt-synthétase mitochondriale (HPC 6). Une atteinte du chromosome 7q a été retrouvée dans certaines familles pour HPC 3.

Les HPC se rencontrent aussi au cours des troubles congénitaux de la glycosylation, des dystroglycanopathies, des dystrophies musculaires par déficit primaire en mérosine entraînant une anomalie d'une protéine de la matrice extracellulaire  $\alpha 2$ -laminine, et des mutations du gène CASK sur le chromosome Xp11.4 [14].

---

## Mégacervelet

Le mégacervelet (ou macrocervelet) correspond à une augmentation de volume des hémisphères cérébelleux consécutive à un épaississement cortical [17] (fig. 4). Ce trouble recouvre un ensemble hétérogène de manifestations cliniques et neuroradiologiques, et peut accompagner différents affections comme les syndromes de Lhermitte-Duclos, d'Alexander, de Sotos, de Costello, de Williams, de malformation capillaire et macrocéphalie, et la fucosidose. La présentation clinique dépend de la nature du syndrome associé, mais dans la majorité des cas, se retrouvent : une hypotonie ou hypertonie musculaire, apraxie oculomotrice, nystagmus et troubles cognitifs. Il est supposé que le mégacervelet résulterait d'une anomalie de la prolifération des grains. En période néonatale, une hydrocéphalie, une macrocéphalie et des troubles respiratoires ont aussi été décrits.

Un hémimégacervelet peut se rencontrer dans un contexte d'hémimégacéphalie qualifiée alors de totale (HMCT). Ce syndrome comprend un élargissement d'un hémisphère cérébral associé à des anomalies structurales du cortex (dysplasie, épaississement, mégagyrie) et du corps calleux, à une ventriculomégalie, et à une augmentation de volume du cervelet et du tronc cérébral ipsilatéralement. Cliniquement, s'observent couramment une macrocéphalie, une comitialité, une dysmorphie faciale et des lésions cutanées et capillaires. Le tableau clinique dépend aussi de l'association de HMCT avec d'autres syndromes comme la neurofibromatose de type 1, la sclérose tubéreuse ou le syndrome de Protéus.

---

## Syndrome de Lhermitte-Duclos

La prolifération de cellules dysplasiques se rencontre dans le syndrome de Lhermitte-Duclos (SLD), ainsi que dans la sclérose tubéreuse de Bourneville [2]. Le SLD se caractérise par une hypertrophie des cellules granulaires, une expression accrue de neurofilament, une augmentation du diamètre de leur axone et une myélinisation ce dernier, à l'origine d'un élargissement foliaire plus ou moins focal. Ces anomalies définissant macroscopiquement un gangliocytome cérébelleux seraient dues à un défaut de migration des cellules de Purkinje. Le SLD se manifeste tardivement entre 30 et 50 ans par : une ataxie, des déficits cérébelleux modérés, des céphalées, des atteintes variables des nerfs crâniens, une comitialité et une macrocéphalie. 50 % des cas de SLD sont associés au syndrome autosomique dominant des hamartomes multiples (syndrome de Cowden) lié à une mutation « perte de fonction » du gène PTEN sur le chromosome 10q23.31.

## Dysplasies cérébelleuses corticales isolées

Les dysplasies cérébelleuses corticales isolées (DCI) se réfèrent à des anomalies de l'organisation foliaire et sulcale du cervelet : perte de l'orientation radiaire des fissures, polymicrogyrie, épaississement cortical, hétérotopies et kystes sous-corticaux remplis de vaisseaux méningés [18]. Une origine leptoméningée (rupture de la glie limitante), vasculaire (ischémie) et un trouble de la prolifération des grains ont été proposés pour la DCI.

## Références

1. Garel C, Fallet-Bianco C, Guibaud LG (2011) The fetal cerebellum: development and common malformations. *J Child Neurol*: 1-10
2. Barkovitch AJ, Millen KJ, Dobyns WB (2009) A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations. *Brain* 132: 3199-230
3. Utsonomiya H, Takano K, Hashimoto T *et al.* (1998) Rhombencephalosynapsis: cerebellar embryogenesis. *AJNR* 19: 547-9
4. Barth PG (2012) Rhombencephalosynapsis: new findings in a larger study. *Brain* 135: 1346-7
5. Millen KJ, Gleeson JG (2008) Cerebellar development and disease. *Curr Opin Neurobiol* 18: 12-9
6. Alkan O, Kizilkilic O, Yidirim T (2009) Malformations of the midbrain and hind brain: a retrospective study and review of the literature. *Cerebellum* 8: 355-65
7. Ten Donkelaar HJ, Lammens M (2009) Development of the human cerebellum and its disorders. *Clin Perinatol* 36: 513-30
8. Sajan SA, Waimet KE, Millen KJ (2010) Novel approaches to studying the genetic basis of cerebellar development. *Cerebellum* 9: 272-83
9. Madsen JR, Poussaint TY, Barnes PD (2002) Congenital malformations of the cerebellum and posterior fossa. In: *The cerebellum and its disorders*, Manto and Pandolfo (eds), Cambridge University Press, p 161
10. Righini A, Parazzini C, Doneda C *et al.* (2011) Fetal MRI features related to the Chiari malformation. *Neurol Sci* 32 (Suppl 3): S279-S281
11. Manto M, Christian H (2012) Chiari malformations. In: Manto M, Gruol DI, Schmähmann JD, *et al.* (eds), *Handbook of Cerebellum*, Springer Verlag, Berlin, p 1873
12. Cornips EMJ, Overvliet GM, Weber JW *et al.* (2010) The clinical spectrum of Blake's pouch cyst: report of six illustrative cases. *Childs Nerv Syst* 26: 1057-64
13. Gosalakhal JA (2002) Intracranial arachnoid cysts in children: a review of pathogenesis, clinical features, and management. *Pediatr Neurol* 26: 93-8
14. Poretti A, Boltshauser E (2012) Cerebellar hypoplasia. In: Boltshauser E and Schmähmann JD (eds), *Cerebellar disorders in children*. Mac Keith Press, London, p 122
15. Poretti A, Boltshauser E (2012) Pontine tegmental cap dysplasia. In: Boltshauser E and Schmähmann JD (eds), *Cerebellar disorders in children*. Mac Keith Press, London, p 202
16. Narmavar Y, Barth PG, Poll-The BT *et al.* (2011) Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia. *Orphan J Rare Disease* 6: 50
17. Poretti A, Mall V, Smitka M *et al.* (2012) Macrocerebellum: significance and pathogenic considerations. *Cerebellum* 11: 1026-36
18. Soro-Arès G, Deries B, Delmaire C *et al.* (2004) Dysplasie du cortex cérébelleux: aspects en IRM et signification. *J Radiol* 85: 729-40

Les agents chimiques les plus fréquemment impliqués dans la toxicité cérébelleuse comprennent l'alcool, les médicaments antiépileptiques, la chimiothérapie, les sels de lithium, les inhibiteurs de la calcineurine, le méthronidazole, la cocaïne et l'héroïne, les métaux lourds et les solvants dérivés du benzène [1].

## Alcool (éthanol)

Le cervelet est l'une des régions du cerveau les plus vulnérables à l'ingestion d'alcool [2]. Les signes cérébelleux peuvent résulter soit d'une ingestion aiguë, soit d'une consommation chronique.

L'intoxication éthylique aiguë donne des anomalies oculomotrices (*nystagmus gaze-evoked*), une dysarthrie, une posture instable et une marche ataxique (démarche ébrieuse caractéristique).

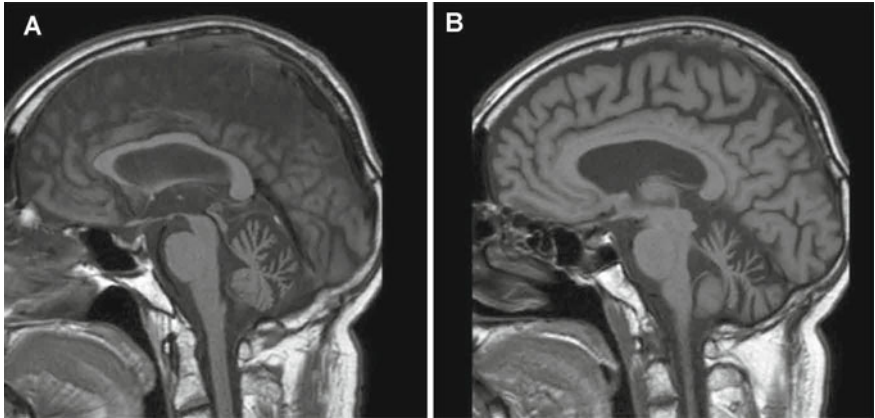
L'encéphalopathie de Wernicke associe un état confusionnel, des déficits oculomoteurs (nystagmus, ophtalmoparésie) et une marche ataxique d'installation souvent brutale. La présence de déficits de mémoire et de confabulation évoque un syndrome de Wernicke-Korsakoff. L'encéphalopathie peut survenir au cours de la grossesse (*hyperemesis gravidarum*), à la suite de dialyses répétées, d'une nutrition parentérale prolongée sans supplémentation vitaminique, d'une pathologie digestive (gastroplastie, résection intestinale), ou d'une thyrotoxicose.

Lors de consommation chronique, les patients se plaignent souvent d'une sensation de raideur dans les membres inférieurs au cours de la marche, contrastant avec une absence de spasticité ou de rigidité lors de l'examen clinique en position couchée. Les réflexes myotatiques et la sensibilité sont altérés en cas de neuropathie associée.

Les patients éthyliques chroniques peuvent développer une myélinolyse pontique ou extrapontique (touchant le cervelet, les pédoncules cérébelleux, le mésencéphale, le thalamus, les noyaux de la base et la substance blanche périventriculaire), souvent dans le cadre d'un épisode d'hyponatrémie.

Sur le plan de l'imagerie cérébrale, entre 27 et 42 % des patients éthyliques développent une atrophie cérébelleuse. Une consommation quotidienne de 150 g d'alcool durant une décade cause une atrophie cérébelleuse chez un patient sur trois, laquelle prédomine souvent au niveau du lobe

antérieur du cervelet, et peut s'étendre à d'autres lobes en cas d'intoxication chronique sévère (fig. 1). Une atteinte extracérébelleuse existe fréquemment : une dilatation des sillons cérébraux (atrophie corticale), une dilatation des ventricules et de l'aqueduc de Sylvius, des lésions thalamiques dorsales et une atrophie des corps mamillaires. Des lésions en hypersignal T2 en IRM peuvent être visualisées au niveau péri-aqueducal ou du thalamus médian souvent de manière symétrique. L'exposition prénatale à l'alcool peut entraîner une atrophie vermiennne antérieure affectant les lobules I à V (syndrome de l'alcoolisme fœtal).



**Fig. 1** – IRM cérébrale (coupes sagittales, pondération T1) montrant une atrophie vermiennne sévère chez un patient souffrant d'éthylisme chronique.

L'analyse de la posture révèle souvent une augmentation des oscillations dans un axe antéropostérieur (voir aussi chapitre 5). La présence d'oscillations à une fréquence de 3 Hz est évocatrice.

Les tests sanguins peuvent démontrer des stigmates biologiques d'éthylisme (anémie macrocytaire, hypoplaquettose, altération des tests hépatiques, sidéropénie, réduction des taux sanguins de transkétolase). Il faut toutefois remarquer que plus d'un patient sur quatre souffrant d'une cirrhose hépatique d'origine éthylique ne manifeste aucun signe cérébelleux.

Les études neuropathologiques ont démontré des altérations microscopiques au niveau des corps mamillaires, du mésencéphale, du diencéphale, des lobes temporaux et frontaux et du cervelet. Les pertes neuronales touchent l'ensemble du cortex cérébelleux, avec une atteinte préférentielle des cellules de Purkinje. Des zones micro-hémorragiques au sein de la substance grise autour des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> ventricules se retrouvent aussi chez les patients ayant développé une encéphalopathie de Wernicke.

Sur le plan physiopathologique de la toxicité cérébelleuse de l'éthanol, plusieurs mécanismes ont été incriminés. L'éthanol modifie la neurotransmission notamment en altérant les voies glutamatergiques (notamment les récepteurs au NMDA), nitrergiques, gabaergiques (action sur les récepteurs GABA-A/benzodiazépines), sérotoninergiques et noradrénergiques. L'expression de facteurs de croissance tels le BDNF est diminuée. De plus, un

déficit en thiamine contribue très probablement à accroître la fragilité membranaire au stress osmotique.

Sur le plan thérapeutique, l'encéphalopathie de Wernicke-Korsakoff doit être traitée sans délai. En effet, la supplémentation en thiamine doit être instaurée en urgence (50 à 100 mg par la voie intraveineuse, suivie d'une supplémentation orale) et les troubles électrolytiques associés doivent être corrigés. Toutefois, il importe d'être prudent lors de la correction de l'hyponatrémie. L'administration de benzodiazépines, clonidine et fluvoxamine a été associée à un bénéfice. Certains auteurs recommandent l'emploi de disulfiram, naltrexone ou acamptosate.

Une abstinence totale peut conduire à une amélioration de la posture et de la marche. Tout patient ayant une ataxie à la marche modérée d'origine éthylique risque une perte complète de l'autonomie à la marche en cas de poursuite de la consommation d'alcool. Environ deux tiers des patients ayant présenté un syndrome de Wernicke-Korsakoff conserveront des séquelles, principalement au niveau oculomoteur (nystagmus) et de la marche.

---

## Agents antiépileptiques

Les agents antiépileptiques induisant une ataxie cérébelleuse sont repris dans le tableau I. La molécule la plus fréquemment impliquée est la phénytoïne [3, 4]. La symptomatologie peut être discrète ou sévère, variant du nystagmus isolé au syndrome cérébelleux complet. Les déficits cérébelleux apparaissent parfois plusieurs années après l'instauration du traitement. La récupération peut être complète à l'arrêt du traitement, mais certains patients conservent des séquelles irréversibles. Les patients porteurs de lésions cérébelleuses silencieuses forment une population à risque, de même que les patients souffrant d'épilepsie myoclonique. Une exposition *in utero* pourrait être associée à une hypoplasie pontocérébelleuse. De rares cas de polyneuropathie ou de déficits cognitifs peuvent survenir. L'atrophie cérébelleuse s'observe fréquemment chez les patients atteints d'un syndrome cérébelleux irréversible dans le cadre d'un traitement chronique. Par ailleurs, une atrophie cérébelleuse peut se développer dans les mois qui suivent une intoxication aiguë, parfois malgré récupération clinique complète. Une prise en charge aux soins intensifs est recommandée en cas d'intoxication aiguë.

Les symptômes cérébelleux secondaires à la prise de carbamazépine sont corrélés à la dose. Les patients se plaignent de sensations vertigineuses ou d'instabilité. L'examen neurologique objective un nystagmus *gaze-evoked*, un tremblement d'action au niveau des membres et une ataxie posturale/à la marche. La moitié des patients en surdosage présenterait des signes cérébelleux parfois masqués ou difficiles à tester en cas d'altération de la vigilance. L'apparition de signes cérébelleux à des doses thérapeutiques doit faire rechercher une pathologie cérébelleuse sous-jacente, en particulier une



atrophie cérébelleuse débutante ou méconnue. Lorsque la carbamazépine est administrée concomitamment à des sels de lithium, un suivi biologique et clinique s'impose. Un syndrome cérébellotoxique peut en effet survenir, souvent associé à un état de somnolence ou de confusion.

Les déficits cérébelleux seraient présents chez environ 5 % des patients épileptiques traités par barbituriques de type phénobarbital. Ces déficits peuvent être transitoires et s'accompagnent en général d'une altération de la vigilance.

La marche ataxique survient chez 5 à 10 % des patients épileptiques traités par vigabatrin (inhibiteur de la GABA transaminase). L'ataxie peut être discrète et est dose-dépendante.

Le gabapentin peut provoquer une ataxie cérébelleuse prédominant au niveau de la posture et de la marche. Il faut néanmoins souligner que le gabapentin peut améliorer l'ataxie cérébelleuse associée à une atrophie cérébelleuse corticale (effet paradoxal, en particulier chez les patients présentant une ILOCA/SAOA). Des doses élevées (> 5 g/jour) peuvent être nécessaires pour induire cette amélioration, laquelle succède à une période d'aggravation transitoire des pertes d'équilibre.

L'ataxie cérébelleuse secondaire à la prise de lamotrigine survient en général chez les patients traités chroniquement par carbamazépine (interaction médicamenteuse).

Le topiramate pourrait causer un syndrome cérébelleux cognitif affectif (SCCA ; voir chapitre 5) réversible à l'arrêt du traitement.

**Tableau I** – Agents anticonvulsivants causant une ataxie cérébelleuse.

Phénytoïne Carbamazépine Phénobarbital Vigabatrin	Gabapentin Lamotrigine Topiramate
--	---

**Agents anticancéreux**

Le 5-fluorouracile (5-FU) administré à haute dose est une cause de syndrome cérébelleux sévère isolé, ou combiné à des signes d'atteinte cérébrale diffuse (encéphalopathie). La capécitabine est une pro-drogue du 5-FU. Elle peut également induire une ataxie cérébelleuse. L'ARA-C (cytosine arabinoside) engendre des déficits cérébelleux lorsque la dose cumulative est supérieure à 24 g, en particulier chez la personne âgée. Les signes peuvent être transitoires ou irréversibles. La plupart des patients présentent une encéphalopathie et une neuropathie. Le méthotrexate administré par la voie intrathécale est potentiellement cérébellotoxique.



Plusieurs agents anticancéreux induisent une neuropathie périphérique se manifestant par une ataxie proprioceptive mimant l'atteinte cérébelleuse (voir aussi tableaux complémentaires de diagnostic différentiel). C'est le cas notamment du cisplatine, de l'oxaliplatine et du paclitaxel.

---

## Sels de lithium

Ces molécules sont principalement utilisées dans le cadre des troubles bipolaires et de la prophylaxie des épisodes maniaques. Le syndrome cérébelleux apparaît soit dans le cadre d'un traitement chronique, soit dans le cadre d'une intoxication aiguë. La plupart des patients traités chroniquement par sels de lithium présentent un tremblement physiologique exacerbé. Les tests thyroïdiens doivent être contrôlés chez tout patient développant un syndrome cérébelleux au cours d'un traitement chronique, car une dysthyroïdie induite par le lithium peut décompenser une ataxie cérébelleuse. L'intoxication aux sels de lithium est à l'origine d'un large spectre de déficits neurologiques (épilepsie, coma, rigidité, hyperreflexie myotatique...) et extraneurologiques (atteinte cardiovasculaire, rénale). En raison de la présence de fièvre chez un pourcentage élevé de patients et de l'administration concomitante de neuroleptiques, le tableau clinique évoque souvent un syndrome neuroleptique malin. L'ataxie est réversible ou permanente. Dans ce dernier cas, une atrophie cérébelleuse s'installe dans les mois qui suivent l'intoxication. Une prise en charge de l'intoxication aiguë aux soins intensifs est recommandée.

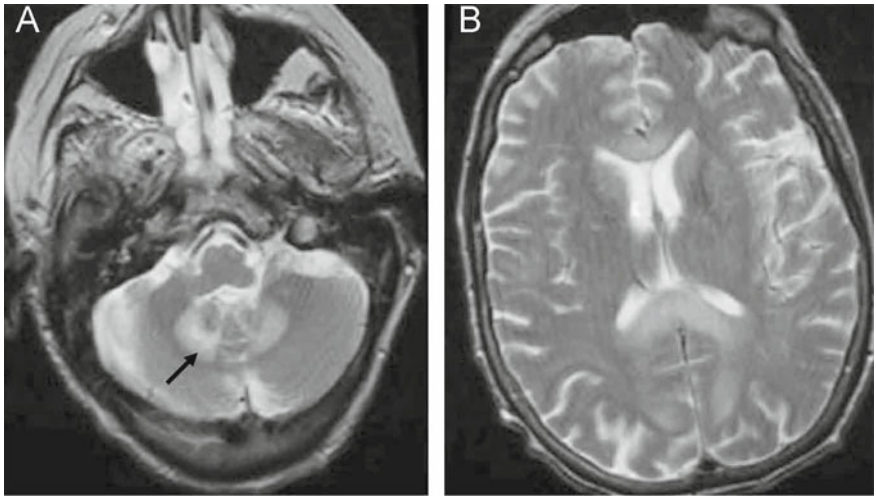
---

## Inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine, tacrolimus)

La plupart des inhibiteurs de la calcineurine provoquent un tremblement qui prédomine au niveau des mains [1, 5, 6]. Les déficits neurologiques peuvent être multiples. Les déficits cérébelleux entrent parfois dans le cadre du syndrome de leucoencéphalopathie réversible postérieure, qui affecte principalement la substance blanche des régions postérieures des hémisphères cérébraux. La transplantation hépatique et une exposition antérieure à une chimiothérapie (cisplatine) pourraient constituer des facteurs de risque. La survenue d'un œdème cérébelleux sévère nécessite une décompression chirurgicale. La toxicité cérébelleuse des inhibiteurs de la calcineurine peut être déclenchée par une hypomagnésémie (laquelle peut par elle seule conduire à l'apparition de signes cérébelleux) et a parfois un caractère subaigu dans son mode de présentation. Les déficits cérébelleux sont en général réversibles, mais des séquelles définitives peuvent néanmoins survenir.

## Métronidazole et autres dérivés azolés

Ces dérivés présentent une toxicité potentielle pour les noyaux cérébelleux. L'imagerie cérébrale est caractéristique (fig. 2). Les mécanismes exacts de cette cérébellotoxicité nucléaire sélective restent inconnus. La récupération est en général bonne, tant sur le plan clinique que radiologique.



**Fig. 2** – Leucoencéphalopathie associée à la prise de métronidazole. **A.** Signal hyperintense des noyaux cérébelleux (flèche). **B.** Hypersignal du splénium du corps calleux. IRM, coupes axiales T2. (D'après Rapalino O, Chen R, Gonzalez RG (2013) Radiographic features of cerebellar disease: imaging approach to differential diagnosis. Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Manto, M, Gruol D, Schmähmann J, et al. (Eds.). Chapter 27, p 587-678. © Springer- Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

## Cocaïne et héroïne

L'intoxication à la cocaïne est caractérisée par des crises d'épilepsie, une altération de la vigilance, des troubles du comportement et une ataxie cérébelleuse, laquelle peut être due à des lésions ischémiques [8]. Le tableau clinique de ce type d'intoxication doit être distingué de celui du syndrome neuroleptique malin en cas de fièvre et d'hypertonie.

L'intoxication à l'héroïne cause une leucoencéphalopathie spongiforme toxique, avec risque de décès.

La méthadone est une source d'œdème cérébelleux avec hydrocéphalie par compression du 4<sup>e</sup> ventricule, évoquant une pseudo-cérébellite infectieuse (voir aussi chapitre 10).

L'intoxication à la phencyclidine (antagoniste des récepteurs NMDA) donne des anomalies neurologiques multiples : troubles du comportement, hallucinations, léthargie, épilepsie, myosis... Les enfants ont un risque accru de cérébellotoxicité.

---

## Métaux lourds

Le méthylmercure et les vapeurs de mercure demeurent une cause environnementale d'ataxie cérébelleuse dans les zones industrielles où ces molécules continuent à être utilisées. Par exemple, l'épidémie de la baie de Minamata (Japon) a été causée par une intoxication de la chaîne alimentaire [9]. Le tableau clinique combine une réduction des champs visuels, une neuropathie périphérique à l'origine de déficits sensitifs des extrémités et de signes cérébelleux. Les portions inférieures du cervelet sont particulièrement affectées.

L'intoxication au plomb engendre des douleurs abdominales et une anémie. La neurotoxicité se présente par diverses combinaisons d'atteinte du cortex frontal, de l'hippocampe, du cervelet et des nerfs périphériques moteurs. Un tableau de pseudo-tumeur cérébelleuse peut survenir.

---

## Dérivés du benzène

Tant le système nerveux périphérique que le système nerveux central sont vulnérables à l'exposition aux solvants dérivés du benzène. Le toluène (méthylbenzène) induit une encéphalopathie chez l'enfant et chez l'adulte [10]. Les déficits cérébelleux peuvent être irréversibles. L'IRM cérébrale montre fréquemment des hypersignaux T2 ou T2 Flair. Une atrophie cérébelleuse survient lors d'une exposition chronique de plusieurs années. L'intoxication chronique au thinner induit une ataxie cérébelleuse associée à une perte d'acuité visuelle. L'addiction au paradichlorobenzène cause une ataxie à la marche.

---

## Autres causes

Les épisodes d'hyperthermie sévère ( $> 40,5^{\circ}\text{C}$ ) sont une cause d'ataxie cérébelleuse transitoire ou permanente. Les déficits cérébelleux sont partiels (dysarthrie isolée) ou complets (syndrome pancérébelleux). Une atrophie cérébelleuse peut survenir dans les mois suivants, mais elle est peu corrélée au degré d'atteinte fonctionnelle. Les cellules de Purkinje sont particulièrement vulnérables à l'hyperthermie prolongée. L'hyperthermie sévère est une urgence médicale.

L'intoxication au monoxyde de carbone (CO) entraîne une hypoxie pouvant conduire à un arrêt cardiorespiratoire. Les déficits neurologiques les plus fréquents comprennent des pertes de mémoire et des altérations cognitives, des manifestations neuropsychiatriques, un syndrome extrapyramidal et des signes cérébelleux. Ces déficits peuvent survenir plusieurs jours ou semaines après l'intoxication (intervalle libre entre l'intoxication et la survenue

des manifestations ataxiques). L'IRM cérébrale montre des signes d'œdème prédominant dans les noyaux de la base, le thalamus et la substance blanche cérébrale et cérébelleuse. L'atrophie cérébelleuse est une séquelle radiologique potentielle. Le traitement par caisson hyperbare doit être réalisé aussi rapidement que possible après l'intoxication.

Plusieurs insecticides ou herbicides altèrent des fonctions cérébelleuses. Les déficits sont rarement isolés. L'exposition est en général accidentelle (chlordécone, phosphine, disulfide de carbone).

La saxitoxine est une neurotoxine qui contamine un mollusque (*Mytilus*). Elle se lie aux canaux sodiques voltage-dépendants (VGCC). Le tableau clinique combine des symptômes abdominaux, des paresthésies et des déficits cérébelleux qui peuvent être à l'avant-plan.

Les piqûres de scorpions causent des symptômes locaux pouvant s'accompagner de déficits neurologiques. Une majorité des patients rapporte une sensation caractéristique de décharge électrique. L'une des complications consiste en la survenue de myoclonies segmentaires. Le cervelet peut être le siège d'un accident vasculaire extensif de cause multifactorielle (hypertension artérielle, coagulation intravasculaire disséminée, myocardite ou vasculite toxique).

## Références

1. Manto M (2010) Cerebellar Disorders. A Practical Approach to Diagnosis and Management. Cambridge University Press, Cambridge, UK
2. Victor M, Adams RD, Mancall EL (1959) A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients. Arch Neurol 1: 579-88
3. Chatak NR, Santoso RA, McKinney WN (1976) Cerebellar degeneration following long-term phenytoin therapy. Neurology 26: 818-20
4. Selhorst JB, Kaufman B, Horwitz SJ (1972) Diphenylhydantoin-induced cerebellar degeneration. Arch Neurol 27: 452-5
5. Nussbaum ES, Maxwell RE, Bitterman PB, *et al.* (1995) Cyclosporine. A toxicity presenting with acute cerebellar edema and brainstem compression. Case report. J Neurosurg 82: 1068-70
6. Palmer BF, Toto RD (1991) Severe neurologic toxicity induced by cyclosporine A in three renal transplant patients. Am J Kidney Dis 1: 116-21
7. Rapalino O, Chen R, Gonzalez RG (2013) Radiographic features of cerebellar disease: imaging approach to differential diagnosis. Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Manto, M, Gruol D, Schmähmann J, *et al.* (Eds.). Springer, Chapter 27, p 587-678
8. Aggarwal S, Byrne BD (1991) Massive ischemic cerebellar infarction due to cocaine use. Neuroradiology 33: 449-50
9. Korogi Y, Takahashi M, Okajima T, Eto K (1998) MR findings in Minamata disease. J Magn Reson Imaging 8: 308-16
10. King MD (1982) Neurological sequelae of toluene abuse. Hum Toxicol 1: 281-7

## Anatomie des vaisseaux cérébelleux

Le système vertébrobasilaire se situe en avant du cervelet et du tronc cérébral. Les branches artérielles qui en sont issues vascularisent à la fois le cervelet et le tronc cérébral, ce qui explique la fréquente association de signes d'atteinte de ces deux grandes structures de la fosse postérieure.

Le cervelet est vascularisé par **trois paires d'artères cérébelleuses** :

- les *artères cérébelleuses postéro-inférieures* (PICA ou ACPI) : la PICA est le plus gros vaisseau issu de l'artère vertébrale (segment V4, à environ 9 mm au-dessus du foramen magnum), ou plus rarement du tronc basilaire ou d'une artère pharyngienne ascendante. Il faut toutefois remarquer que la PICA est hypoplasique chez environ 5 % d'individus. Elle a un trajet sinueux et se divise en deux branches : la branche médiale (PICAm) et la branche latérale (PICA<sub>l</sub>). La PICA vascularise les portions postéro-inférieures du cervelet. La région médullaire dorsale (incluant les noyaux vestibulaires, le pédoncule cérébelleux inférieur et les noyaux gracilis/cunéiformes) est vascularisée par la PICA et les artères spinales postérieures (issues des artères vertébrales). Les deux PICAs sont issues d'un même segment commun dans une minorité de cas (variante anatomique). De plus, la branche médiale de la PICA est parfois issue de la PICA controlatérale ;
- les *artères cérébelleuses antéro-inférieures* (AICA ou ACAI) : l'AICA tire son origine soit du premier tiers du tronc basilaire (75 % des cas), soit des deux derniers tiers (25 % des cas). Elle est à l'origine des artères auditives et labyrinthiques. Elle vascularise les parties latérales de la protubérance, le pédoncule cérébelleux moyen et la partie adjacente du cervelet (dont le flocculus) ;
- les *artères cérébelleuses supérieures* (SCA ou ACS) : la SCA est issue de la partie distale du tronc basilaire. Elle se divise en une branche médiale (SCAm) et une branche latérale (SCA<sub>l</sub>). Elle vascularise la partie rostrale du cervelet, incluant le pédoncule cérébelleux supérieur et les noyaux cérébelleux dans leur portion rostrale.

Sur le plan veineux, **trois groupes de veines** drainent le parenchyme cérébelleux :

- les *veines supérieures* : elles dirigent le sang veineux vers la grande veine de Galien ;
- les *veines antérieures* : elles drainent le sang veineux issu du tronc cérébral et du cervelet vers le sinus pétreux supérieur ;

- les *veines postérieures*: elles drainent le sang veineux provenant du vermis et des portions inféro-médiales des hémisphères cérébelleux vers le sinus droit et le sinus transverse.

## Infarctus cérébelleux

Environ 4 à 10 % des accidents cérébrovasculaires concernent le parenchyme cérébelleux chez l'adulte [1-3]. Entre 5 et 15 % des accidents vasculaires cérébelleux chez l'enfant sont de type ischémique, pour environ 80 % chez l'adulte [4].

Les patients adultes présentant un infarctus cérébelleux ont une moyenne d'âge qui se situe dans la 6<sup>e</sup> ou 7<sup>e</sup> décade. L'atteinte concomitante du tronc cérébral est fréquente. Elle se manifeste sous forme de combinaisons variables de paralysie de nerfs crâniens, de déficits sensitifs, de déficits pyramidaux et d'une altération de la vigilance. En général, l'atteinte cérébelleuse au cours d'un accident vasculaire est unilatérale. Toutefois, des infarctus multiples peuvent survenir de manière inaugurale. Les infarctus cérébelleux bilatéraux les plus fréquents intéressent les PICAs. Le tableau I indique les principaux symptômes associés aux infarctus territoriaux (voir aussi fig. 1) et dont la nature dépend de la topographie lésionnelle.

Les céphalées sont plus communément rencontrées dans les lésions de la circulation postérieure que dans les lésions de la circulation antérieure. Globalement, 40 % des accidents vasculaires cérébelleux s'accompagnent de céphalées. Les douleurs d'une dissection vasculaire sous-jacente peuvent apparaître à l'avant-plan [5].

Outre le syndrome cérébelleux moteur classique, les patients peuvent présenter un syndrome dysexécutif d'intensité variable et parfois associé à des troubles du comportement (voir syndrome cérébelleux cognitif affectif SCCA, chapitre 5).

**Tableau I** – Symptômes associés aux accidents vasculaires cérébelleux territoriaux.

Symptôme	Localisation de l'infarctus		
	PICA	SCA	AICA
Vertige	+++	++	+++
Pertes d'équilibre	++	++	+
Surdité/acouphènes	—	—	++
Nausées/vomissements	++	++	++
Maladresse des membres	+	+++	+
Difficultés d'élocution	+	++	—
Céphalées/facialgies	++	+	+
Plaintes visuelles	+	+	+
Somnolence	+	++	+
Syndrome dysexécutif	++	+	+

Adapté de Manto, 2010.

+++ : très fréquent, — : absent.

**Infarctus dans le territoire de la PICA:** il s'agit de l'AVC cérébelleux le plus fréquent. Il concerne en général une des branches de la PICA. Le syndrome de Wallenberg (fig. 2) ou syndrome médullaire dorsolatéral (vertige, nystagmus, syndrome de Claude Bernard Horner ipsilatéral, ataxie des membres ipsilatéralement, latéropulsion, paralysies des nerfs V/IX/X, perte de la sensibilité thermoalgésique des membres controlatéralement) est la manifestation la plus fréquente, suivie de l'atteinte cérébelleuse pure. L'atteinte du pédoncule cérébelleux inférieur (les fibres spinocérébelleuses le traversent) entraîne une ataxie des membres ipsilatéraux. Les symptômes vestibulocérébelleux sont quasi toujours présents. La branche médiale de la PICA vascularise le nodulus et l'uvula, lesquels entretiennent une étroite relation avec les noyaux vestibulaires, expliquant que les symptômes de l'ischémie peuvent mimer une atteinte vestibulaire. L'infarctus nodulaire isolé est toutefois rare. La latéropulsion ipsilatérale est un signe quasi constant dans l'occlusion de la branche médiale de la PICA. Son intensité est cependant variable. Le nystagmus se rencontre plus fréquemment dans l'atteinte de la branche médiale de la PICA que dans l'atteinte de la branche latérale, contrairement à l'incoordination des membres. Plusieurs anomalies des mouvements oculaires peuvent être observées, en particulier quand la partie latérobulbaire est ischémisée: nystagmus, poursuite saccadée, torsion oculaire, *ocular tilt reaction* (voir chapitre 5). La déviation de la perception de l'axe visuo-vertical est fréquente.

**Infarctus dans le territoire de l'AICA:** il peut mimer une atteinte labyrinthique isolée et les prodromes peuvent consister en des signes évocateurs d'une dysfonction de l'oreille interne. Il affecte en général le pédoncule cérébelleux moyen, la portion adjacente de la protubérance (atteinte latéropontine fréquente: atteinte sensitive trigémينية avec possible dissociation thermo-algésique, paralysie faciale) et le flocculus. L'infarctus dans le territoire de l'AICA représente environ 10 % des AVC ischémiques cérébelleux.

**Infarctus dans le territoire de la SCA:** des signes concomitants d'atteinte du mésencéphale sont retrouvés dans 60 % des cas. D'après les études autopsiques, l'atteinte concomitante des lobes occipitaux et des régions thalamo-sous-thalamiques est fréquente, en raison d'une atteinte de branches issues de la partie distale du tronc basilaire. Le « syndrome latéral » se caractérise par une instabilité posturale, une marche ataxique, une dysarthrie et une dysmétrie. Le « syndrome médian » associe une dysarthrie, un vertige, une ataxie du tronc et une latéropulsion. La dysarthrie est commune au cours des infarctus cérébelleux de type SCA en raison de l'atteinte paravermienne supérieure (voir aussi chapitre 5). Le syndrome classique comprend l'atteinte des branches latérale et médiane de la SCA. Les céphalées et la marche ataxique sont fréquentes.

**Infarctus multiples:** il s'agit souvent d'accidents vasculaires ayant une origine embolique (origine cardiaque, crosse de l'aorte, artère vertébrale). Ils peuvent intéresser soit plusieurs régions du cervelet, soit le cervelet et le tronc cérébral. Ils peuvent également affecter en particulier les lobes occipitaux et les régions thalamo-sous-thalamiques.

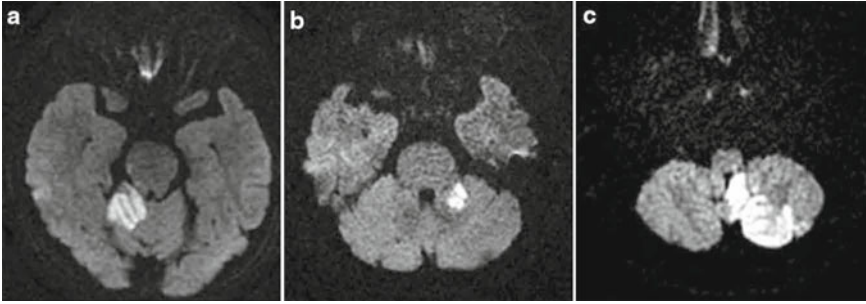


**Infarctus lacunaires :** leur existence est remise en cause, en raison de l'absence de réelles branches perforantes au niveau des artères cérébelleuses.

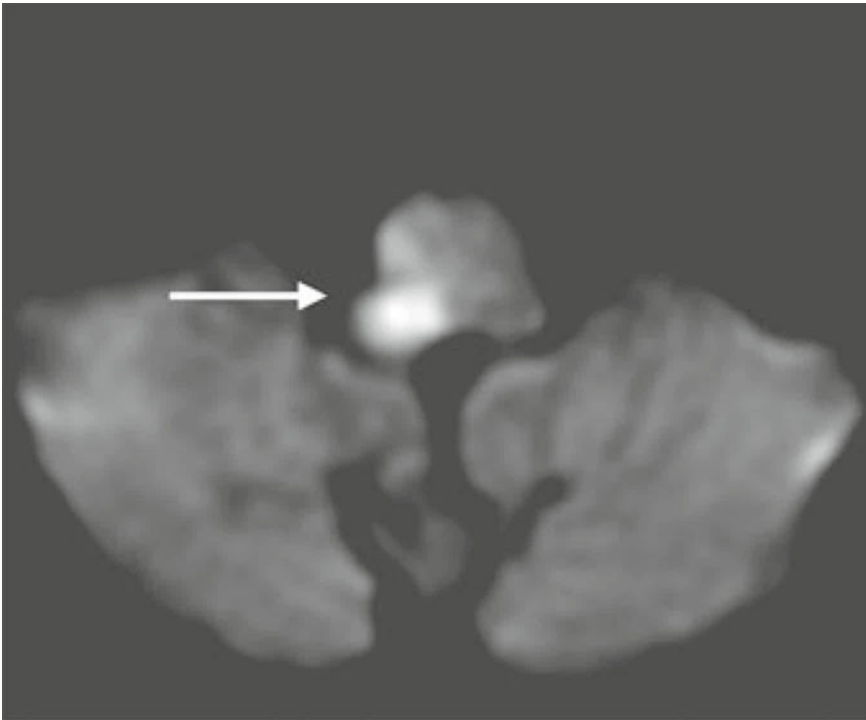
**Infarctus de type *border zone* (zone frontière) :** ils sont localisés soit au niveau de la frontière des territoires vascularisés par la PICA et la SCA, soit à la surface du cortex cérébelleux ou autour des noyaux cérébelleux. Les symptômes peuvent être transitoires ou récurrents, avec un caractère positionnel suggestif. Les infarctus sont soit d'origine embolique soit la conséquence d'un état d'hypoperfusion, et ne doivent pas être confondus avec un syndrome vestibulaire.

**Infarctus mimant une lésion vasculaire cérébelleuse :** le syndrome d'hémi-parésie ataxique associe une ataxie à des signes pyramidaux ipsilatéraux. Le déficit pyramidal en général modéré permet l'examen des mouvements volontaires. L'atteinte pyramidale peut être proportionnelle ou non (elle prédomine alors sur un segment de membre). Le terme de monoparésie ataxique est employé si l'atteinte touche un seul membre. Les cas de quadriparésie ataxique sont rares. L'ataxie du mouvement est indépendante de la vision dans le syndrome classique. Dans de rares cas, un déficit sensitif proprioceptif est présent (forme hypoesthésique : mouvements influencés par la vision). Il s'agit alors souvent de lésions lacunaires affectant les fibres frontopontocérébelleuses (gyrus précentral, *corona radiata*, capsule interne, protubérance). La monoparésie ataxique est associée à une lésion du cortex sensorimoteur tandis que la quadriparésie ataxique est due à des lésions bilatérales de la protubérance ou de la capsule interne. Les autres causes d'hémi-parésie ataxique sont les lésions vasculaires hémorragiques affectant le parenchyme cérébral, l'hématome sous-dural, les tumeurs et abcès (neurocysticercose, tuberculome), les traumatismes et les maladies démyélinisantes. L'une des présentations de l'accident vasculaire thalamique est une pseudo-ataxie cérébelleuse (ataxie thalamique). Les patients se plaignent souvent de douleurs et l'examen neurologique montre des déficits sensitifs. L'atteinte de type *jerky dystonic unsteady hand* combine une ataxie, une attitude dystonique et des mouvements myocloniques, avec une altération proprioceptive variable. Une ischémie dans le territoire de l'artère choroïdienne postérieure lésant les noyaux thalamiques postérieurs est mise en évidence à l'IRM cérébrale.

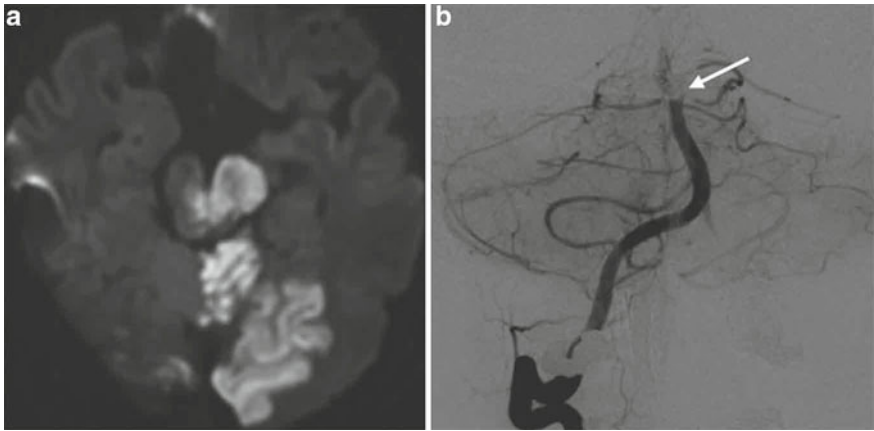
La figure 1 [6] illustre les aspects en IRM de diffusion des infarctus cérébelleux artériels territoriaux classiques. La figure 2 [7] montre un AVC associé à un syndrome de Wallenberg. La figure 3 [7] illustre une occlusion du tronc basilaire avec atteinte mésentencéphalique, cérébelleuse et occipitale.



**Fig. 1** – Infarctus territoriaux du cervelet en imagerie de diffusion (IRM). Ischémie dans le territoire de l'artère cérébelleuse supérieure (ACS; a), de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure (AICA; b) et de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (PICA; c). (D'après Jung KH, Roh JK (2013) Cerebellar stroke. In: Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Manto M, Gruol DL, Schmähmann JD, *et al.* (eds.). Chapter 90, p 1959-83. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)



**Fig. 2** – Infarctus latéro-médullaire droit (Wallenberg). Imagerie de diffusion : hypersignal médullaire latéral et postérieur (flèche). (D'après Chaudhry ZA, Chandra RV, Gonzalez RG, Yoo AJ (2013) Imaging vascular anatomy and pathology of the posterior fossa. In: Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Manto, M, Gruol D, Schmähmann J, *et al.* (Eds.). Chapter 28, p 679-712. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)



**Fig. 3** – Occlusion basilaire avec ischémie mésoencéphalique, cérébelleuse (territoire de l'artère cérébelleuse supérieure) et du cortex occipital. Imagerie de diffusion (a) et confirmation angiographique (flèche) de l'occlusion (b). (D'après Chaudhry ZA, Chandra RV, Gonzalez RG, Yoo AJ (2013) Imaging vascular anatomy and pathology of the posterior fossa. In: Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Manto M, Gruol D, Schmähmann J, *et al.* (Eds.). Chapter 28, p 679-712. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

## Pathogénie

Les mécanismes habituellement impliqués dans la physiopathologie de l'AVC cérébelleux ischémique sont repris dans le tableau II. Le principal facteur en est l'athérosclérose. Les plaques athéromateuses tendent à se calcifier ou à s'ulcérer avec formation d'un thrombus. Celui-ci peut s'étendre jusqu'au tronc basilaire (en général dans sa portion proximale). Le processus athéromateux s'étend jusqu'à l'orifice de l'AICA (en particulier en cas de diabète) ou de la SCA. L'athéromatose constitue la principale cause d'infarctus dans le territoire de la PICA, alors que la SCA est en général le siège d'une embolie lors d'une occlusion. Les embolies ont une symptomatologie d'installation brutale. Leur site d'origine inclut le cœur (fibrillation auriculaire, maladies valvulaires, infarctus myocardique avec hypokinésie, insuffisance cardiaque congestive, foramen ovale perméable), la crosse de l'aorte et les artères vertébrales.

Les dissections dans le territoire vertébro-basilaire se développent préférentiellement dans le segment extracrânien de l'artère vertébrale (à hauteur de C2). La dissection peut être occasionnée par : un traumatisme, une manipulation cervicale, une vasculite et à la suite de maladies congénitales du tissu conjonctif (syndrome de Marfan, maladie d'Ehlers-Danlos, dysplasie fibromusculaire).

Une artérite temporale (Horton) doit être recherchée rapidement devant une ischémie cérébelleuse survenant dans un contexte d'altération de l'état général, de fièvre, de céphalées inexplicables, de claudication de la mâchoire,

en particulier si le bilan sanguin montre un syndrome inflammatoire [8]. La maladie présente en effet un risque important de cécité.

La maladie de Fabry est due à un déficit en alpha-galactosidase. Elle se manifeste par des douleurs neuropathiques, une insuffisance rénale, une cardiomyopathie et des atteintes cérébrovasculaires survenant en général durant la 4<sup>e</sup> décennie. La circulation vertébrobasilaire est altérée dans 60 % des cas. La présence d'angiokératomes est fortement suggestive, de même que l'atteinte cornéenne (cornée verticillée).

Chez l'enfant, la thrombose du tronc basilaire et la dissection du tronc basilaire ou des artères vertébrales déterminent la cause principale des accidents vasculaires ischémiques sous-tentoriels. Les facteurs étiopathogéniques impliqués sont repris dans le tableau III. La thrombose du tronc basilaire se manifeste par une altération de la vigilance et une quadriparésie, souvent accompagnée de vomissements. Les dissections entraînent des déficits cérébelleux focaux, des atteintes de type hémisyn-drome déficitaire et des paralysies de nerfs crâniens. L'origine multifactorielle est fréquente. L'atteinte de type Moyamoya prédomine au niveau des artères issues des carotides internes, mais les sténoses peuvent concerner les artères cérébrales postérieures dans les cas avancés, avec des répercussions sur les artères collatérales au niveau de la circulation postérieure.

**Tableau II** – Mécanismes de l'infarctus cérébelleux chez l'adulte.

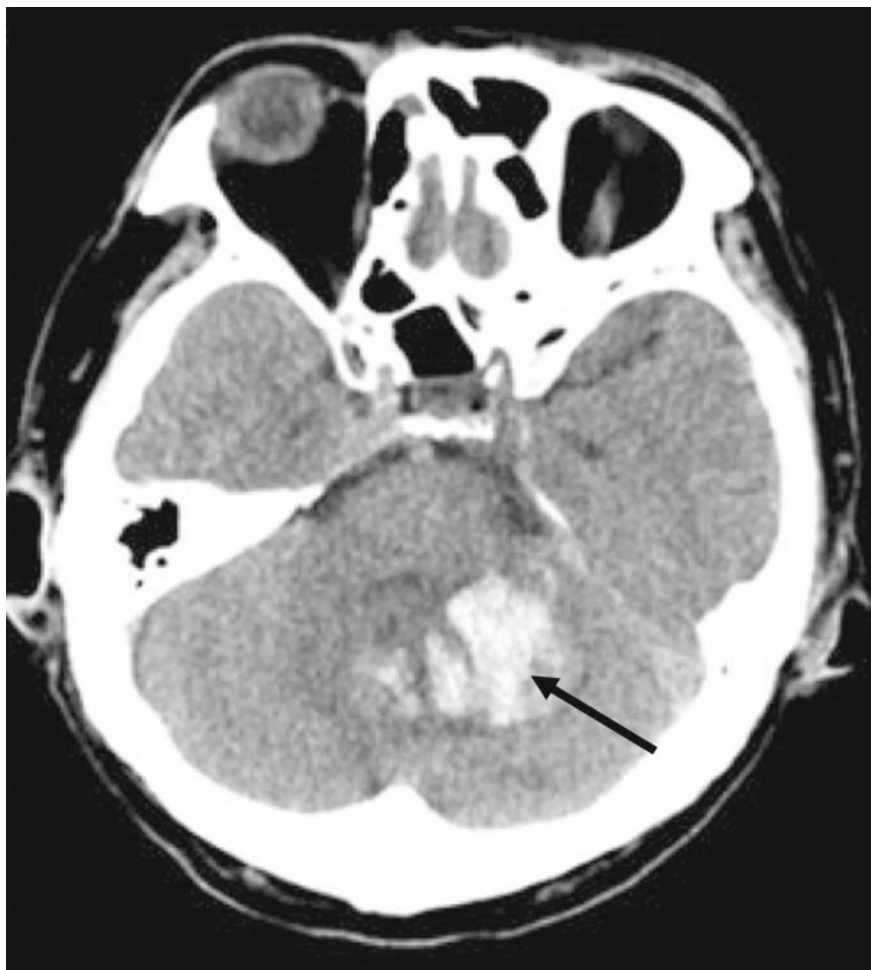
Athéromatose
Embolie (d'origine cardiaque ou artério-artérielle)
Dissection vasculaire (avec occlusion de la lumière et/ou embolie)
Maladie des petites artères
État d'hypoperfusion (bas débit)
Caillot dans un anévrisme sacculaire (artère vertébrale, tronc basilaire)
Infection (aspergillose)
Vasculite (lupus, angéite, artérite de Horton, maladie de Takayasu)
Complication de la migraine (spasme)
Prise de cocaïne (spasme)
Maladie de Fabry (accumulation de GL-3 dans les parois des vaisseaux)

**Tableau III** – Étiologie des accidents vasculaires cérébelleux ischémiques chez l'enfant.

Maladie systémique auto-immune
Hypotension artérielle
Coagulopathie
Infections
<i>Sickle cell anemia</i>
<i>Moyamoya disease</i>

## Hémorragies cérébelleuses

Dans la plupart des cas, l'hémorragie est localisée autour des noyaux cérébelleux. La figure 4 [6] illustre un aspect classique au CT-scanner cérébral. En effet, la région des noyaux s'avère particulièrement vulnérable aux pics d'hypertension artérielle. Le processus hémorragique peut s'étendre vers le 4<sup>e</sup> ventricule (inondation ventriculaire) et le tronc cérébral. En fonction du degré d'hypertension intracrânienne, la symptomatologie est dominée par une altération de la vigilance avec coma, en particulier lorsqu'une hydrocéphalie survient (présentation pseudo-tumorale). Une pression artérielle systolique supérieure à 200 mmHg et un score inférieur à 8 sur l'échelle de Glasgow signeraient un mauvais pronostic.



**Fig. 4** – Hémorragie cérébelleuse gauche au CT-scanner. (D'après Jung KH, Roh JK (2013) Cerebellar stroke. In : Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Manto M, Gruol DL, Schmähmann JD, et al. (eds.). Chapter 90, p 1959-83. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

Bien que l'hypertension artérielle soit la cause principale des hémorragies cérébelleuses, d'autres étiologies sont à relever (tableau IV). Les anévrismes (fusiformes ou sacculaires) sont localisés au niveau de la fosse postérieure dans 15 % des cas adultes (avec une incidence supérieure chez l'enfant par rapport à l'adulte). Leurs sites de prédilection comprennent : la bifurcation de l'artère basilaire en artères cérébrales postérieures, le long de l'artère basilaire, la jonction artère vertébrale/PICA, les trois artères cérébelleuses principales. Un syndrome méningé classique peut être inaugural et se compliquer d'un vasospasme. Chez l'enfant de moins de 6 ans, la céphalée aiguë est inconstante. Chez le nouveau-né, l'anévrisme peut se manifester par une hémorragie sous-arachnoïdienne dont la symptomatologie reste variable et peu spécifique. L'anévrisme géant du tronc basilaire mime une tumeur de la fosse postérieure dans certains cas. L'incidence des anévrismes géants est plus grande chez l'enfant où ils représentent la majorité des cas (de l'ordre de 75 %). De plus, les maladies suivantes peuvent être associées à des anévrismes congénitaux infantiles : maladie d'Ehlers-Danlos, syndrome de Marfan, syndrome polykystique rénal. Par ailleurs, les anévrismes d'origine infectieuse ou traumatique (pseudo-anévrismes) sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.

La plupart des angiomes veineux isolés du cervelet (de découverte fréquemment fortuite) demeurent asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement particulier. L'hémorragie cérébelleuse à distance (*remote*) peut compliquer la neurochirurgie supratentorielle, thoracique ou lombaire. Le drainage d'un volume conséquent de LCR est un facteur de risque. Le risque de décès est de l'ordre de 10 %.

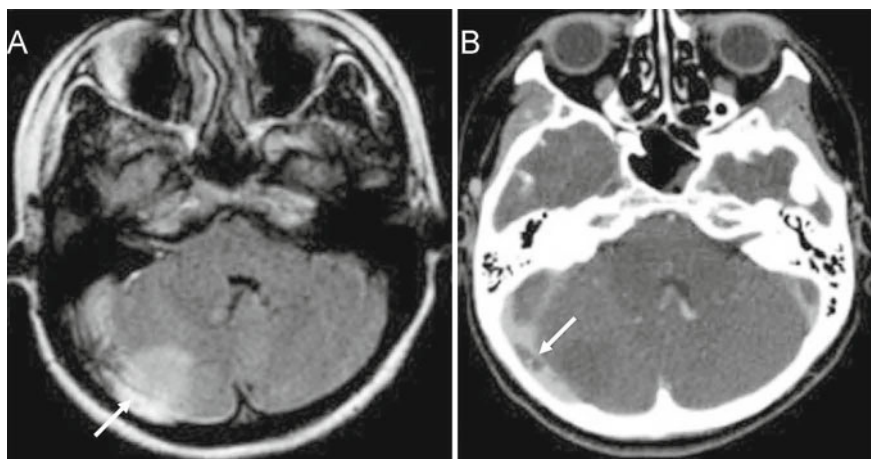
Bien que 20 % des cavernomes de l'enfant se situent au niveau de la fosse postérieure, ils se limitent en général au tronc cérébral [8, 9]. Il faut remarquer que les cavernomes de l'enfant ont tendance à saigner et que cette tendance croît avec l'âge. Dès lors, la résection chirurgicale de ces malformations est recommandée en cas d'accessibilité chirurgicale. Les malformations artérioveineuses du cervelet représenteraient environ 15 % de l'ensemble des malformations artérioveineuses cérébrales. Elles prédominent au niveau des hémisphères cérébelleux. La maladie de Rendu-Ossler (télangiectasies hémorragiques héréditaires ; maladie autosomale dominante) se caractérise par la présence de télangiectasies mucocutanées et viscérales (tube digestif notamment). Elle s'associe souvent à de multiples malformations artérioveineuses de petite taille. Bien que les anomalies veineuses développementales (veines dilatées) du cervelet demeurent souvent asymptomatiques, elles peuvent toutefois donner lieu à un accident vasculaire hémorragique. Elles se drainent dans la veine de Galien, le confluent des sinus, le sinus latéral ou le sinus pétreux (voir aussi paragraphe suivant). Leur association à un cavernome n'est pas exceptionnelle.

**Tableau IV** – Principales causes d'hémorragie cérébelleuse.

Hypertension artérielle
Anévrisme artériel
Angiome
Hémanioblastome (syndrome de von Hippel-Lindau)
Anticoagulation et coagulopathies
Transformation hémorragique d'un accident vasculaire ischémique
Métastase cérébrale
Traumatisme crânien
Hémorragie cérébelleuse à distance ( <i>remote</i> )
Thrombose de sinus compliquée d'une hémorragie
Grande prématurité

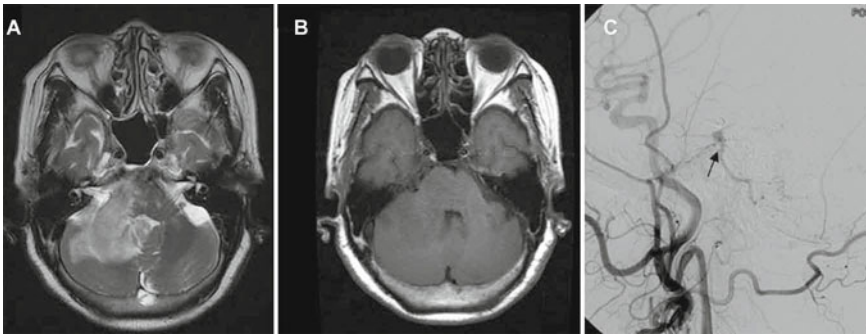
## Thrombose de sinus veineux

L'infarctus veineux du cervelet est rare. Il est en général localisé au niveau des veines de surface se drainant vers le sinus transverse (fig. 5) [10]. Lorsque l'infarctus s'étend à la grande veine de Galien ou au sinus droit, le risque de décès est accru. L'infarctus veineux peut être consécutif à une atteinte de la veine pétreuse supérieure (fig. 6) [6].



**Fig. 5** – Infarctus cérébelleux veineux. **A.** Signal hyperintense hémisphère cérébelleux droit (séquence Flair, coupe axiale). **B.** Vénogramme (CT) montrant un remplissage partiel du sinus transverse et du sinus sigmoïde. (D'après Rapalino O, Chen R, Gonzalez RG (2013) Radiographic Features of Cerebellar Disease : Imaging Approach to Differential Diagnosis. Handbook. Manto, M, Gruol D, Schmähmann J, *et al.* (Eds.). Chapter 27, p 587-678. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)





**Fig. 6** – Infarctus cérébelleux veineux affectant l'hémisphère cérébelleux, le pédoncule cérébelleux moyen et la protubérance du côté droit. Hypersignal T1 (A) et hyposignal T2 (B). C. Angiographie conventionnelle montrant une fistule artérioveineuse se drainant dans la veine pétreuse supérieure droite. (D'après Jung KH, Roh JK (2013) Cerebellar stroke. In : *Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Manto M, Gruol DL, Schmähmann JD, et al. (eds.). Chapter 90, p 1959-83. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

L'infarctus veineux est souvent associé à un œdème avec un risque de compression du tronc cérébral ou de hernie (hernie amygdalienne au travers du foramen occipital, hernie transtentorielle). Cette présentation pseudotumorale peut être brutale ou subaiguë. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés : grossesse, prise de contraceptifs oraux, état hyperosmolaire, coagulopathies, infection locorégionale (mastoidite, pyodermite), craniotomie ptériale.

## Diagnostic et traitement

L'IRM joue un rôle déterminant tant pour le diagnostic que pour le suivi thérapeutique. L'imagerie en séquence de diffusion est particulièrement utile. Elle peut être couplée à une étude angiographique (MRA). Le CT-scanner est lui aussi intéressant pour le diagnostic et le suivi des hémorragies cérébelleuses, mais se révèle peu sensible pour détecter des lésions ischémiques de petite taille au niveau de la fosse postérieure. L'angio-CT comporte un risque inhérent à l'injection de produit de contraste et à l'irradiation. Sa sensibilité serait toutefois supérieure à celle du Doppler selon certains auteurs. L'angiographie conventionnelle par voie intra-artérielle est réalisée lorsqu'une malformation artérielle est suspectée, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Elle comporte un risque à ne pas négliger. Les examens ultrasonographiques (Doppler) permettent d'évaluer de manière non invasive et répétées l'état hémodynamique des vaisseaux cervicaux et intracrâniens. Le doppler et la MRA permettent de déceler une dissection vasculaire. Couplé à une injection veineuse périphérique de microbulles, le Doppler transcrânien sert à confirmer un shunt cardiaque droite-gauche en cas de suspicion de foramen ovale perméable. Le Doppler des artères temporales est indiqué en cas de

suspicion d'artérite temporale. Une biopsie de l'artère est ensuite pratiquée si le doute persiste. Les techniques scintigraphiques (SPECT) mettent en évidence une hypoperfusion dans un territoire cérébelleux ischémié, avec possible détection d'un diaschisis (qui peut également être révélé par un PET-scan au fluorodéoxyglucose).

Les tests sanguins doivent inclure une recherche de coagulopathie face à un accident vasculaire cérébral inexpliqué. Le bilan cardiaque permet de rechercher une arythmie (ECG, monitoring Holter de 24 ou 72 heures) ou d'autres causes d'embolie. L'échographie cardiaque par voie transœsophagienne est alors recommandée. La ponction lombaire (recherche d'hémorragie sous-arachnoïdienne) n'est pratiquée qu'en l'absence de signes radiologiques (CT-scanner ou IRM) d'hypertension intracrânienne (en raison du risque d'engagement). L'absence d'œdème papillaire au fond d'œil est insuffisante pour réaliser une ponction lombaire, car l'œdème de la papille peut apparaître tardivement.

Le traitement d'un patient présentant un accident vasculaire cérébelleux inclut (tableau V) la prise en charge générale au stage aigu : suivi des paramètres vitaux (notamment la tension artérielle, le rythme cardiaque, le rythme respiratoire), suivi neurologique clinique de préférence dans une unité cérébrovasculaire, bilan biologique, radiologique et cardiologique. L'héparinisation est souvent administrée dans les cas de dissection ou d'embolie avérée. Les signes suggestifs d'hypertension intracrânienne et l'apparition secondaire d'une altération de la vigilance ou d'une paralysie de nerfs crâniens (dont le nerf VI) impliquent un suivi très rapproché. La transformation hémorragique d'un accident initialement ischémique survient dans les trois semaines, avec un pic d'incidence la première semaine. Une décompression neurochirurgicale aiguë avec monitoring de la pression intracrânienne peut être requise en cas d'œdème de la fosse postérieure (forme pseudo-tumorale avec risque d'engagement) [5, 11]. Les stéroïdes sont inefficaces. L'hyperventilation et l'administration de diurétiques osmotiques ont un effet favorable mais transitoire sur l'hypertension intracrânienne. Une fermeture percutanée d'un foramen perméable peut être effectuée, mais le débat persiste quant à la supériorité de cette thérapie par rapport à un traitement médical classique.

**Tableau V** – Traitement des accidents vasculaires cérébelleux.

Contrôle des fonctions vitales
Identification/prise en charge des facteurs de risque (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, arythmie, toxiques)
Ischémie
– Thrombolyse*
– Anticoagulants
– Anti-aggrégants plaquettaires (aspirine, ticlopidine, clopidogrel, dipyridamole)
– Prothèse endovasculaire (cas sélectionnés)
– Thérapie sélective (maladie de Fabry)
– Immunosuppresseurs (vasculite)
Hémorragie
– Décompression neurochirurgicale si hypertension intracrânienne avec menace vitale**
– Traitement du vasospasme (hémorragie sous-arachnoïdienne)
– Prothèse endovasculaire <i>versus</i> clip (anévrisme)
– Radiochirurgie (malformation artérioveneuse), éventuellement combinée à un traitement endovasculaire et la chirurgie
– Résection chirurgicale***
Thrombose veineuse
– Anticoagulants
– Monitoring de la pression intracrânienne si nécessaire
– Thrombolyse endovasculaire (cas sélectionnés)
– Antibiothérapie (infection)

Adapté de Manto, 2010.

\*: les indications demeurent mal connues chez l'enfant, mais la thrombolyse demeure souvent pratiquée lors de la thrombose du tronc basilaire. \*\*En particulier si l'hématome a un diamètre supérieur à 3 cm.

\*\*\*Notamment pour les cavernomes cérébelleux symptomatiques de l'enfant.

## Références

1. Amarenco P (1993) Les infarctus du cervelet et leurs mécanismes. *Rev Neurol (Paris)* 149: 728-48
2. Chaves CJ, Caplan LR, Chung CS, *et al.* (1994) Cerebellar infarcts in the New England Medical Center Posterior Circulation Stroke Registry. *Neurology* 44: 1385-90
3. Kase CS, Norrving B, Levine SR, *et al.* (1993) Cerebellar infarction. Clinical and anatomic observations in 66 cases. *Stroke* 24: 76-83
4. Steinlin M (2012) Vascular disorders of the posterior fossa. In: *Cerebellar Disorders in Children*. Boltshauser E, Schmahmann J (eds). Mac Keith Press, London
5. Manto M (2010) *Cerebellar Disorders. A Practical Approach to Diagnosis and Management*. Cambridge University Press, Cambridge, UK
6. Jung KH, Roh JK (2013) Cerebellar stroke. In: *Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Manto M, Gruol DL, Schmahmann JD, *et al.* (eds.). Springer, Chapter 90, p 1959-83
7. Chaudhry ZA, Chandra RV, Gonzalez RG, Yoo AJ (2013) Imaging vascular anatomy and pathology of the posterior fossa. In: *Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Manto M, Gruol D, Schmahmann J, *et al.* (Eds.). Springer, Chapter 28, p 679-712
8. Mclean CA, Gonzales MF, Dowling JP (1993) Systemic giant cell arteritis and cerebellar infarction. *Stroke* 24(6): 899-902
9. Maddalena P, Gibbins S (2008) Cerebellar hemorrhage in extremely low birth weight infants: incidence, risk factors, and impact on long-term outcomes. *Neonatal Netw* 27(6): 387-96

10. Rapalino O, Chen R, Gonzalez RG (2013) Radiographic Features of Cerebellar Disease: Imaging Approach to Differential Diagnosis. Handbook. Manto, M, Gruol D, Schmähmann J, *et al.* (Eds.). Springer, Chapter 27, p 587-678
11. Mathew P, Teasdale G, Bannan A, Oluoch-Olunya D (1995) Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59(3): 287-92

La cérébellite est une inflammation des structures cérébelleuses consécutive à une vaccination ou à une infection. Dans ce dernier cas, elle peut apparaître au stade aigu ou se développer après une période silencieuse (cérébellite para-infectieuse/post-infectieuse). Elle affecte l'individu à toutes les tranches d'âge, bien que l'incidence soit plus élevée chez l'enfant [1-3]. L'existence d'une infection préalable n'est pas établie par l'anamnèse dans plus de 10 % des cas. Sur le plan physiopathologique, le principal mécanisme incriminé consiste en une réaction immunitaire dirigée contre les antigènes exprimés dans les tissus cérébelleux.

Chez la plupart des patients, le déficit clinique le plus marqué est l'ataxie axiale même si les anomalies oculomotrices peuvent parfois être à l'avant-plan. Le tableau clinique peut prédominer d'un côté (hémicérébellite). Certains patients développent un œdème cérébelleux causant une hypertension intracrânienne avec menace vitale. L'apparition d'une altération de la vigilance doit inciter à prendre en charge cette complication en urgence.

---

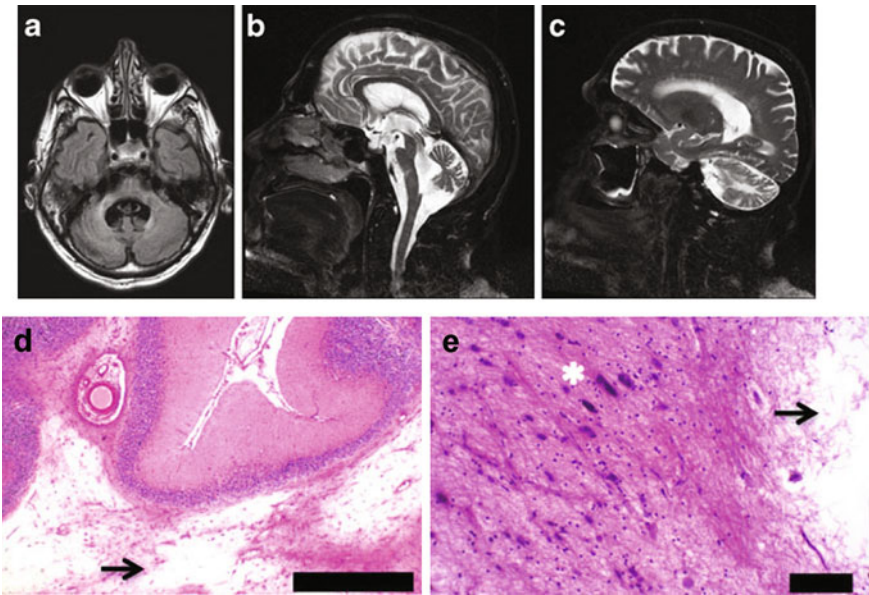
## Agents étiologiques

La liste des agents infectieux viraux et bactériens impliqués dans les cérébellites est reprise au tableau I [1-4]. Chez l'enfant, la cause la plus fréquente est la varicelle. L'éruption cutanée classique survient parfois après la symptomatologie neurologique. Dès lors, l'absence de rash cutané au moment de l'apparition des symptômes neurologiques ne doit pas constituer un critère d'exclusion. L'*Opsoclonus-myoclonus* (voir aussi chapitre 11 et tableaux complémentaires de diagnostic différentiel en fin d'ouvrage) est associé à une infection à EBV, entérovirus, VZV, HSV de type 2, aux oreillons, à la rubéole, à une chorioméningite lymphocytaire, une infection à *Mycoplasma pneumoniae*, à HIV ou peut se manifester dans les suites d'une hépatite C.

La maladie de Whipple (due à l'agent *Tropheryma whippelii*) est typiquement caractérisée par des myorhythmies oculomasticatoires et serait associée à une ataxie cérébelleuse dans plus de 40 % des cas.

## Cervelet et infection à HIV

Avant l'ère de la thérapie HAART (*Highly Active Anti-Retroviral Treatment*), l'ataxie cérébelleuse dans le cadre d'une infection à HIV était due à une infection opportuniste (toxoplasmose, leucoencéphalopathie multifocale progressive), une vasculite (VZV), un lymphome du système nerveux central ou était une des manifestations de l'*AIDS-dementia complex*. Depuis l'introduction de l'HAART, une leucoencéphalopathie cérébelleuse avec atteinte prédominante de la substance blanche et épargne relative du cortex cérébelleux et des noyaux a été rapportée (fig. 1) [5].



**Fig. 1** – Leucoencéphalopathie cérébelleuse associée au virus HIV. (a) Coupe axiale en séquence Flair et (b) séquence T2 en coupe sagittale : atrophie cérébello-pontique avec signes d'atteinte de la substance blanche. Étude microscopique du cervelet (coloration hématoxyline éosine ; d et e : nette raréfaction de la substance blanche avec gliose réactive (flèche noire). Astérisque blanche : atypie nucléaire. (D'après Ganos C, Bernreuther C, Matschke J, *et al.* (2012) Ataxia and HIV: clinicopathologic correlations in a case of HIV-associated cerebellar leucoencephalopathy. *Cerebellum* 11(3): 816-9. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

## Maladies à prions

Ces maladies se situent à la frontière entre les maladies infectieuses et les maladies dégénératives du système nerveux, et se caractérisent par des agrégats de protéine prion.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique se présente cliniquement comme une démence rapidement progressive survenant après durant la 6<sup>e</sup> décennie compliquée de myoclonies, de crises d'épilepsie, d'un syndrome par-

kinsonien, et d'une ataxie cérébelleuse. La forme ataxique initiale ne survient que dans 5 % des cas. La durée moyenne de la maladie s'échelonne entre 9 et 10 mois.

La variante du Creutzfeldt-Jakob (consécutive à l'encéphalopathie spongiforme bovine, ESB) survient chez des individus jeunes (moyenne d'âge: 27 ans) [6]. Les premières manifestations comportent des plaintes sensitives, des douleurs articulaires et des symptômes psychiatriques (dont un état dépressif). L'ataxie cérébelleuse apparaît chez tous les patients, suivie d'un mutisme akinétique. La maladie dure entre 9 et 35 mois.

La forme iatrogène (administration de dérivés ou usage d'implants cadavériques contaminés, instruments contaminés) est caractérisée par une longue période d'incubation avec une atteinte cérébelleuse progressive et des symptômes psychiatriques.

Une prédisposition génétique a été mise en évidence pour la forme sporadique et la variante.

**Tableau I** – Agents infectieux et vaccins associés à une cérébellite.

Infection chez l'enfant	Agents infectieux chez l'adulte	Vaccins
Varicelle	EBV	Diphtérie-tétanos
Rougeole	Influenza	Rougeole-rubéole-oreillons
Oreillons	Parainfluenza	Varicelle
Rubéole	Entérovirus*	Influenza
Mononucléose infectieuse (EBV)	HSV	Hépatite B
Infection à entérovirus*	VZV	
Coqueluche	CMV	
Légionellose	HIV	
Infection due au parovirus B19	HTLV I/II	
Hépatite A	<i>Borrelia burgdorferi</i>	
Fièvre Q	Rickettsie	
Infection à rotavirus	Virus des oreillons	
Infection au virus respiratoire syncytial (RSV)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Influenza	<i>Legionella pneumophila</i>	
	<i>Salmonella typhi</i>	
	<i>Plasmodium falciparum</i>	
	<i>Brucella</i>	

\*Poliovirus, coxsackie, echovirus.

Adapté de Manto, 2010.

## Diagnostic

Le mode d'apparition des déficits cérébelleux et le contexte (infection, vaccination récente) sont suggestifs. Les déficits cérébelleux ont une présentation aiguë ou subaiguë. Les formes récidivantes sont très rares.

Les sérologies infectieuses doivent être réalisées rapidement et doivent être contrôlées dans les 2 à 6 semaines suivantes. Les analyses du LCR



montrent en général une pléocytose à dominance lymphocytaire et une hyperprotéinorachie (avec augmentation du rapport IgG/albumine par rapport au compartiment sanguin), mais elles peuvent s'avérer normales si elles sont pratiquées précocément après l'apparition des symptômes. Les techniques PCR du LCR, très sensibles à ce stade précoce, sont particulièrement utiles lorsqu'une infection virale est suspectée. Le dosage de la protéine 14-3-3 est très utile lors d'une suspicion d'infection à prions, mais ce test présente des faux positifs et est souvent négatif dans la forme variante.

La présence de certains anticorps permet d'orienter le diagnostic (tableau II).

**Tableau II** – Anticorps orientant le diagnostic dans un syndrome cérébelleux post/para-infectieux.

Anti-GQ1b	Syndrome de Miller-Fisher* Encéphalite de Bickerstaff Syndrome de Guillain-Barré Syndrome flutter oculaire-myoclonies-ataxie
Anti-GD1b	Forme ataxique du syndrome de Guillain-Barré
Anti-GM1b GalNac-GD1a	Encéphalite de Bickerstaff

\*Triade ophtalmoplégie-aréflexie myotatique-ataxie cérébelleuse.

L'IRM cérébrale met en évidence des anomalies du signal, le plus souvent sous la forme de d'hypersignaux T2 dans le parenchyme cérébelleux, avec souvent une prédominance au sein d'une hémisphère ou dans les pédoncules cérébelleux. Ces lésions parenchymateuses voire de la pie-mère se réhaussent focalement ou diffusément après administration intraveineuse de gadolinium. Au stade aigu, il peut exister un œdème à l'origine d'un aspect pseudo-tumoral.

Pour les infections à prions, les techniques IRM de diffusion et Flair sont les plus sensibles. Elles montrent des anomalies corticales et sous-corticales. Dans la variante du Creutzfeldt-Jakob, 70 % des patients ont un hypersignal du pulvinar (« signe du pulvinar »). L'EEG de la forme sporadique du Creutzfeldt-Jakob est très suggestif, alors qu'il est souvent relativement peu altéré dans la forme variante.

La spectroscopie RM montre souvent une chute des ratios NAA/Cr alors que les ratios NAA/choline sont relativement peu affectés.

Dans environ 60 % des cas, le PET-scan (fluorodéoxyglucose) objective un hypermétabolisme initial, évoluant ensuite de manière progressive vers un hypométabolisme. La scintigraphie (HMPAO) démontre en général divers degrés d'hypoperfusion cérébelleuse.

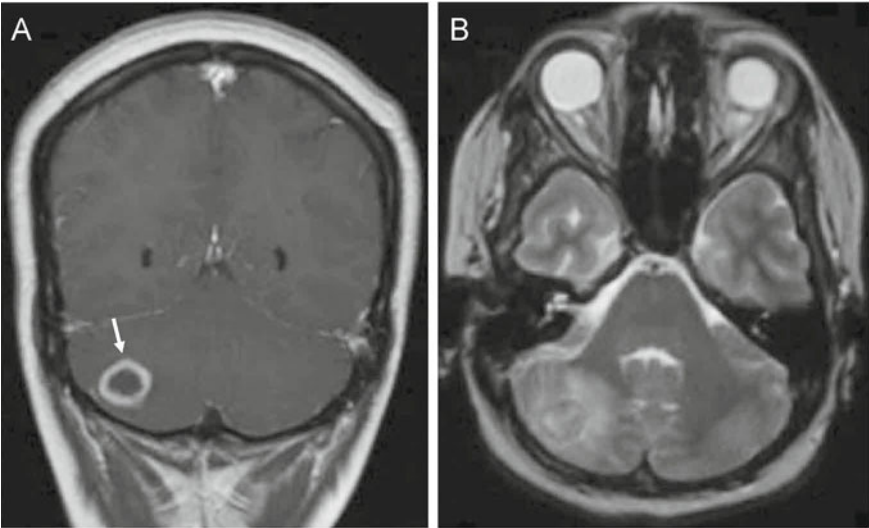
Chez le nouveau-né, l'ultrasonographie et l'IRM permettent d'identifier une atteinte cérébelleuse, notamment dans l'infection à CMV.

## Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels d'une cérébellite sont mentionnés dans le tableau III. L'encéphalite de Bickerstaff est associée à une atteinte de nerfs crâniens et des signes pyramidaux ou sensitifs [2, 4]. La rhombencéphalite à *Listeria* doit être envisagée si le patient développe des lésions multiples prédominant au niveau bulbo-protubérantielle et prenant le contraste de manière annulaire (diagnostic différentiel des abcès du tronc cérébral). La migraine basilaire s'accompagne de vertiges, acouphènes, diplopie. Ces symptômes peuvent précéder les céphalées. La migraine familiale hémiplegique (voir aussi chapitres 20 et 23) est associée à des signes cérébelleux discrets, ou marqués dans 25 % des cas. L'examen des voies vestibulaires permet en général de démontrer une dysfonction au cours de la névrite vestibulaire. Les vertiges y sont intenses et le patient souffre souvent de nausées ou de vomissements (signes végétatifs). Un syndrome vestibulaire harmonieux du côté lésionnel (déviations des index, déviation latérale du tronc, test de Fukuda, test d'Unterberg, épreuve de Romberg, secousse lente du nystagmus) peut être mis en évidence, et confirmé par une hypoexcitabilité unilatérale aux épreuves caloriques. Les crises de la maladie de Ménière incluent des vertiges, des acouphènes et une surdité. La sensation de plénitude de l'oreille est régulièrement rapportée par les patients. L'ADEM (encéphalomyélite aiguë disséminée) se caractérise par des lésions supra- et infratentorielles, ainsi qu'un décours monophasique, alors que la SEP (sclérose en plaques) évolue soit de manière progressive, soit par rechutes et rémissions successives. Les patients présentant une vasculite cérébrale ont souvent une histoire de céphalées, de déficits psychiatriques et de crises d'épilepsie. La maladie de Behçet est une cause d'ataxie aiguë par infarctus du tronc cérébral (voir aussi tableaux complémentaires de diagnostic différentiel). La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est due à un papovavirus (virus JC). Environ 13 % des patients présentent des signes cérébelleux. Les pédoncules cérébelleux moyens et la substance blanche adjacente sont particulièrement touchés. Le même virus peut causer un autre syndrome (neuronopathie granulaire à virus JC) caractérisé par une atteinte élective des cellules en grain. L'intoxication à l'alcool est discutée au chapitre 8. La dégénérescence hépatocérébrale consécutive à une hépatite B se manifeste sous forme d'une ataxie progressive dans un contexte de maladie hépatique chronique.

Le diagnostic différentiel des infections à prions inclut les principales formes de démence (Alzheimer, à corps de Lewy, fronto-temporale), la lymphomatose cérébrale, les ataxies spinocérébelleuses et la thyroïdite de Hashimoto (voir chapitre 12).

L'abcès cérébelleux a une présentation clinique évoquant une masse tumorale (voir aussi chapitre 11). Il peut toutefois être pauci-symptomatique si sa croissance est lente. L'œdème périlésionnel est de taille variable. La figure 2 [7] illustre un abcès tuberculeux.



**Fig. 2** – Abscès tuberculeux de l’hémisphère cérébelleux droit. **A.** Coupe coronale (séquence T1 post-contraste) montrant un aspect annulaire. **B.** Coupe axiale en pondération T2. (D’après Rapalino O, Chen R, Gonzalez RG (2013) Radiographic features of cerebellar disease: imaging approach to differential diagnosis. Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Manto, M, Gruol D, Schmahmann J, et al. (Eds.). Chapter 27, p 587-678. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

**Tableau III** – Diagnostic différentiel d’une cérébellite.

Encéphalite du tronc cérébral (Bickerstaff)
Accident vasculaire cérébelleux ou du tronc cérébral
Migraine basilaire, migraine familiale hémiplegique
Neuronte vestibulaire, maladie de Menière
Maladie démyélinisante (SEP, ADEM)
Vasculite cérébrale (lupus ; Behçet)
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et neuropathie granulaire à virus JC
Intoxication
Hyperthermie
Syndrome paranéoplasique
Tumeur cérébelleuse
Dégénérescence hépatocérébrale (hépatite B)
Ataxie psychogène

Traitement

Les cérébellites pour lesquelles aucun agent infectieux n’est identifié et sans signes – cliniques et radiologiques – d’hypertension intracrânienne ont en général une évolution favorable. L’antibiothérapie est réservée aux infections pour lesquelles un agent infectieux est mis en évidence ou fortement suspecté (tableau IV). L’administration de corticoïdes est souvent réalisée

de manière empirique, mais les effets demeurent mal établis dans un grand nombre de cas. De plus, une aggravation secondaire est décrite dans les infections à entérovirus. L'ACTH est plus efficace que la prednisone dans le syndrome de Kinsbourne. Le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) pourrait s'avérer bénéfique dans certaines cérébellites. Les nausées et les vertiges sont traités de manière symptomatique.

La plasmaphérèse a été suggérée pour le traitement de la cérébellite associée à l'EBV, de l'encéphalite de Bickerstaff et du syndrome de Miller-Fisher [4]. Peu de données sont disponibles sur l'efficacité des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse. Toutefois, ils peuvent stopper la progression des symptômes dans le syndrome de Miller-Fisher.

L'œdème cérébelleux est une urgence neurologique. L'administration de glycérol, mannitol et corticoïdes est recommandée. La décompression neurochirurgicale avec drainage ventriculaire est indiquée en cas d'hydrocéphalie ou de menace d'engagement cérébelleux [2, 8]. En effet, la hernie des amygdales cérébelleuses peut entraîner un décès si le traitement est mis en œuvre trop tardivement.

Si l'abcès cérébelleux peut répondre à une antibiothérapie, il nécessite souvent un acte neurochirurgical (ponction stéréotactique permettant notamment l'identification du germe ou résection).

**Tableau IV** – Principaux antibiotiques administrés au cours des cérébellites.

Médicament (exemple)	Dose (voie d'administration)	Indication
Acyclovir	10 mg/kg 3x/jour (IV)	Varicelle
Ceftriaxone	2-4 g/jour (IV)	Maladie de Lyme
Minocycline	4 mg/kg par jour ( <i>per os</i> )	Infection à <i>Coxiella</i>
Azithromycine	500 mg par jour ( <i>per os</i> )	Infection à <i>Mycoplasma pneumoniae</i>

## Pronostic

La majorité des enfants a une symptomatologie motrice régressant en 1 à 30 semaines. Les formes modérées recupèrent en quelques jours. Chez moins de 10 % des enfants, des séquelles peuvent se développer sous la forme de dysarthrie, ataxie des membres, ataxie posturale [2, 9]. Les déficits cognitifs séquellaires ne doivent pas être sous-estimés. Ils incluent en particulier les déficits du langage, les troubles de la concentration et les déficits de visualisation spatiale.

L'hémicérébellite peut se compliquer d'une hémiatrophie du cervelet (voir aussi Diagnostic différentiel des hémiatrophies cérébelleuses en fin d'ouvrage).

Chez l'adulte, le développement d'une atrophie pancérébelleuse quelques mois après la cérébellite n'est pas exceptionnel. Cependant la corrélation entre le déficit clinique et l'atrophie est faible.

Les infections à prions conduisent au décès [6].

Le risque de séquelles neurologiques graves est élevé dans l'infection congénitale à CMV.

Les formes fulminantes avec coma et décès sont très rares.

## Références

1. Alfaro A (1993) Cerebellar encephalitis in adults. *J Neurol* 240: 505-6
2. Manto M (2010) Cerebellar Disorders. A Practical Approach to Diagnosis and Management. Cambridge University Press, Cambridge, UK
3. Sawaishi Y, Takahashi I, Hirayama Y, *et al.* (1999) Acute cerebellitis caused by *Coxiella burnetii*. *Ann Neurol* 45: 124-7
4. Yuki N (1995) Successful plasmapheresis in Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with anti-GQ1b antibody. *J Neuro Sci* 131: 108-10
5. Ganos C, Bernreuther C, Matschke J, *et al.* (2012) Ataxia and HIV: clinicopathologic correlations in a case of HIV-associated cerebellar leukoencephalopathy. *Cerebellum* 11(3): 816-9
6. Collinge J, Sidle KC, Meads J, *et al.* (1996) Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 383: 685-90
7. Rapalino O, Chen R, Gonzalez RG (2013) Radiographic features of cerebellar disease: imaging approach to differential diagnosis. *Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Manto, M, Gruol D, Schmähmann J, *et al.* (Eds.). Springer, Chapter 27, p 587-678
8. Amador N, Scheithauer BW, Giannini C, Raffel C (2007) Acute cerebellitis presenting as tumor. Report of two cases. *J Neurosurg* 107: 57-61
9. Hennes E, Zotter S, Dorninger L, *et al.* (2012) Long-term outcome of children with acute cerebellitis. *Neuropediatrics* 43(5) : 240-8

Le syndrome cérébelleux peut être associé à une lésion tumorale localisée dans le cervelet et/ou le long des voies cérébelleuses afférentes ou efférentes [1]. Le tableau I liste les tumeurs de la fosse postérieure.

Chez l'enfant, presque 50 % des tumeurs cérébrales sont localisées au niveau de la fosse postérieure et les tumeurs cérébrales comptent parmi les tumeurs solides les plus fréquentes. Alors que les métastases du cervelet sont parmi les lésions tumorales les plus fréquentes chez l'adulte, elles sont relativement rares chez l'enfant. Les métastases cérébelleuses représentent globalement environ 12 % de l'ensemble des métastases cérébrales. Les cancers primitifs sont en général localisés au niveau du tube digestif, du pelvis (prostate, ovaire, utérus), des poumons ou de la peau.

Les astrocytomes de bas grade (comme les astrocytomes pilocytiques juvéniles) et les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) ont une incidence plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.

Outre la lésion tumorale elle-même, le cervelet peut lui-même être affecté par les agents administrés (radiothérapie, chimiothérapie, agents antiépileptiques, sidérose superficielle), les atteintes cérébrovasculaires associées au cancer (le risque d'accident vasculaire cérébral est majoré), une infection où il peut être impliqué dans le cadre d'un syndrome cérébelleux paranéoplasique.

Le cerveau en développement est particulièrement sensible à la radiothérapie et des séquelles postradiques non négligeables peuvent survenir.

---

## Symptomatologie et présentation

La symptomatologie inclut fréquemment des stigmates d'hypertension intracrânienne. La présentation clinique dépend de la localisation de la lésion et de sa vitesse de croissance. Les symptômes initiaux peuvent être aspécifiques, particulièrement chez l'enfant (irritabilité, élargissement des fontanelles, anomalie de la courbe de croissance...). La macrocéphalie est le mode de présentation le plus commun pour les tumeurs cérébrales congénitales.

Les vomissements peuvent avoir un caractère brutal. Les céphalées prédominent en région pariéto-occipitale.

Les tumeurs germinales se développent au départ de la région pinéale ou suprasellaire. Elles se manifestent par un syndrome de Parinaud ou une ataxie dans un contexte d'hydrocéphalie obstructive.

**Tableau I** – Les tumeurs de la fosse postérieure.

Cervelet	Angle pontocérébelleux****
Astrocytome	Neurinome de l'acoustique
Médulloblastome*	(schwannomes)
Épendymome	Méningiome
Gliome malin	Tumeur épidermoïde
Hémangioblastome**	Tumeur rhabdoïde
Maladie de Lhermitte-Duclos***	
Métastase(s)	Base du crâne
Tumeur rhabdoïde	Chordome
Lymphome	Carcinome
Tronc cérébral	
Gliome	
Métastase	
Tumeur rhabdoïde	

\*Peut également survenir dans le cadre d'un syndrome de Gorlin (nævomatose basocellulaire) ou d'une ataxie-télangiectasies (voir chapitre 17).  
\*\*Principalement dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau.  
\*\*\*Peut survenir dans le cadre d'hamartomes multiples (maladie de Cowden).  
\*\*\*\*Les tumeurs de l'angle pontocérébelleux peuvent être présentes dans la neurofibromatose (type 1, type 2). Le type 2 prédispose aux neurinomes vestibulaires bilatéraux.

Les lymphomes primitifs du SNC (essentiellement lymphomes de type B) peuvent survenir chez les sujets immunocompétents entre 50 et 70 ans, ou affecter des sujets immunodéprimés (transplantation, infection HIV, chimiothérapie, syndrome de Wiskott-Aldrich). Leur localisation est infratentorielle dans 20 % des cas.

L'abcès cérébelleux (voir chapitre 10) peut mimer une tumeur cérébelleuse. Les patients atteints de leucémie ou d'un lymphome risquent de développer une infection opportuniste (nocardiose, cryptococcose, aspergillose, toxoplasmose). L'abcès à staphylocoques peut être associé à un antécédent neurochirurgical ou se développer chez les patients porteurs d'un shunt (dérivation ventriculaire).

Les patients cancéreux ont un risque accru d'accident vasculaire cérébral (ischémie, hémorragie). Parmi les causes d'accidents vasculaires ischémiques du patient cancéreux figurent l'embolie d'origine cardiaque et la coagulopathie intravasculaire disséminée. L'hémorragie peut être intratumorale (en particulier pour les métastases des mélanomes et des cancers pulmonaires), associée à une anomalie de la coagulation ou être due à une poussée hypertensive.

Le syndrome cérébelleux paranéoplasique se présente en général sous la forme d'un syndrome aigu ou subaigu (développement sur plusieurs jours ou semaines dans la majorité des cas). Des auto-anticorps sont détectés chez plus de 50 % des patients (voir aussi tableaux complémentaires de diagnostic différentiel). Le syndrome paranéoplasique peut précéder le diagnostic de cancer. Chez l'enfant, le syndrome opsoclonus-myoclonus (associé au neuroblastome dans 50 % des cas) et la maladie de Hodgkin doivent être envisagés devant un tableau de syndrome cérébelleux subaigu.



La sclérose tubéreuse est caractérisée par des foyers de dysplasie corticale, des nodules sous-épendymaires et des astrocytomes sous-épendymaires géants.

L'histiocytose de Langerhans peut s'accompagner d'une infiltration granulomateuse cérébrale, parfois associée à un diabète insipide (atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire). Elle affecte surtout l'enfant et l'adulte jeune. L'atrophie cérébelleuse est une complication de la maladie. La maladie d'Erdheim-Chester cause un syndrome cérébelleux. L'infiltration des os longs est suggestive.

---

## Diagnostic

L'IRM cérébrale (avec administration de gadolinium) demeure l'examen radiologique de choix [2]. Les caractéristiques radiologiques principales des différentes tumeurs sont résumées dans le tableau II. L'examen est complété par un examen au PET-scan (fluorodéoxyglucose, méthionine). La combinaison PET/CT-scan est recommandée et l'examen du corps entier permet de détecter plus rapidement un cancer occulte dans le cadre de recherche d'une tumeur primitive ou du bilan d'un syndrome cérébelleux paranéoplasique. La spectroscopie RM peut fournir des informations complémentaires utiles. Une IRM de la moelle épinière doit être pratiquée si la tumeur est connue pour sa tendance à la dissémination. Une analyse cytologique du LCR (peropératoire ou deux semaines après l'intervention) est souvent utilisée pour rechercher une éventuelle dissémination leptoméningée.

Une biopsie par stéréotaxie peut être requise pour établir le diagnostic histologique. Elle peut être guidée par CT-scanner ou IRM. La voie endoscopique a l'avantage de pouvoir établir simultanément une thérapie de l'hydrocéphalie associée (ventriculostomie du 3<sup>e</sup> ventricule).

En raison de l'existence possible d'une hernie amygdalienne, la ponction lombaire doit être évitée si une tumeur de la fosse postérieure est suspectée.

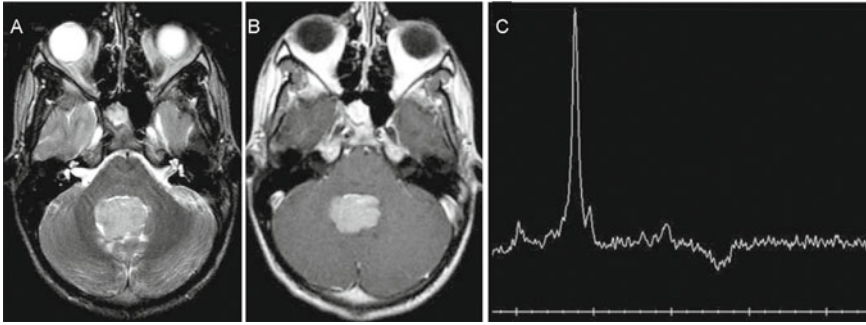
L'IRM cérébrale postopératoire (à réaliser dans les 72 heures de l'intervention) permet de montrer un éventuel résidu tumoral, qui définit un des éléments pour le pronostic des médulloblastomes et des épendymomes [3, 4].

**Tableau II** – Anomalies radiologiques associées aux tumeurs de la fosse postérieure.

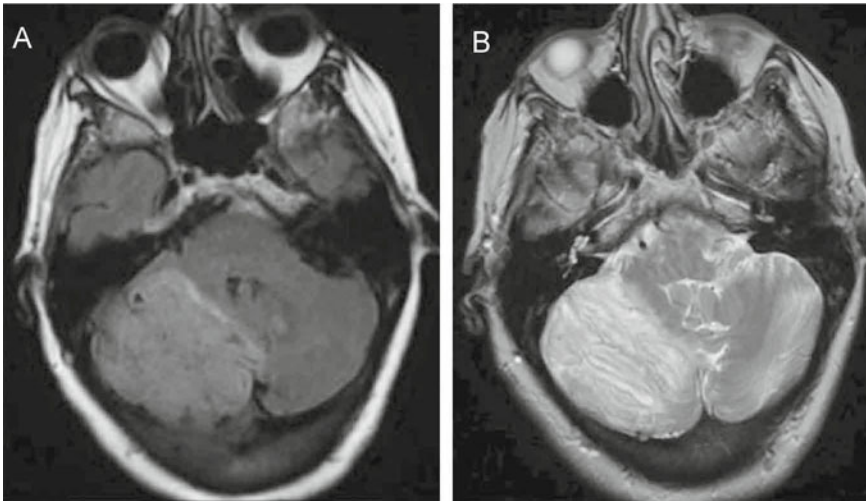
<b>Cervelet</b>	Astrocytome	Masse au sein du parenchyme. Prise de contraste annulaire, uniforme ou nodulaire. Peut avoir un aspect kystique suggestif.
	Médulloblastome	Masse au niveau du 4 <sup>e</sup> ventricule (hypointense en pondération T1). Prise de contraste.* Possible dissémination dans le système nerveux central (dissémination leptoméningée).
	Épendymome	Masse au niveau du 4 <sup>e</sup> ventricule. Extension fréquente vers l'angle pontocérébelleux ou la moelle cervicale. Prise de contraste.
	Gliome malin	Tumeur infiltrante.
	Hémangioblastome	Lésion kystique avec nodule. Prise de contraste. Polycythémie.
	Maladie de Lhermitte-Duclos	Aspect IRM typique**. Aspect tigroïde. Prise de contraste linéaire.
	Lymphome du système nerveux	Lésion hypointense/isointense en T1. Prise de contraste modérée ou non, homogène.
	Tumeur rhabdoïde	Enfant. Hémisphères cérébelleux, angle pontocérébelleux ou tronc cérébral.
<b>Tronc cérébral</b>	Métastase	Cedème péritumoral.
<b>Tronc cérébral</b>	Gliome	Prédomine au niveau tectal, pontique ou à la jonction cervicomédullaire. Atteinte de nerfs crâniens. Élargissement de la taille du tronc cérébral. Hydrocéphalie peu fréquente. Faible prise de contraste.
	Métastase	Prise de contraste.
<b>Angle ponto-cérébelleux</b>	Neurinome de l'acoustique	
	Méningiome	Prise de contraste intense. Possible invasion des sinus veineux.
<b>Base du crâne</b>	Chordome	
	Carcinome	

\*Voir fig. 1.

\*\*Voir fig. 2.



**Fig. 1** – Médulloblastome. Masse au niveau du 4<sup>e</sup> ventricule. **A et B.** Coupes axiales en pondération T2. Prise de contraste homogène (gadolinium). **C.** Spectroscopie IRM montrant une augmentation du pic de choline. (D'après Rapalino O, Chen R, Gonzalez RG (2013) Radiographic features of cerebellar disease: imaging approach to differential diagnosis. Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Manto, M, Gruol D, Schmähmann J, *et al.* (Eds.). Chapter 27, p 587-678. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)



**Fig. 2** – Maladie de Lhermitte-Duclos. IRM axiale (**A**: pondération T1 ; **B**: pondération T2). Aspect strié des folias cérébelleux au niveau de l'hémisphère droit. (D'après Rapalino O, Chen R, Gonzalez RG (2013) Radiographic features of cerebellar disease: imaging approach to differential diagnosis. Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders. Manto, M, Gruol D, Schmähmann J, *et al.* (Eds.). Chapter 27, p 587-678. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

## Traitement

### Exérèse chirurgicale

Le traitement de choix demeure l'exérèse tumorale complète [4, 5]. La présence d'une altération de la vigilance est une urgence. L'administration de

stéroïdes (dexaméthasone 4 mg IV/6 heures avec une dose de charge si la situation est grave) permet de réduire l'œdème péritumoral. L'effet est souvent détectable dans les 48 heures. Étant donné la présence d'une hydrocéphalie chez un grand nombre de patients et en raison du risque de dégradation clinique suite à la résection chirurgicale, un drainage ventriculaire externe est fréquemment instauré. L'alternative est la réalisation d'une ventriculostomie du 3<sup>e</sup> ventricule. Il faut toutefois noter que les gliomes infiltrants du tronc cérébral sont non résécables chirurgicalement, bien qu'il existe des exceptions à cette règle.

L'exérèse complète est l'objectif à atteindre pour les astrocytomes de bas grade. Toutefois, la tumeur peut parfois envahir le tronc cérébral et rendre la résection complète complexe ou impossible sans séquelles notables.

Une méningite aseptique (fièvre, signes méningés) peut survenir dans la semaine qui suit une intervention de la fosse postérieure. Elle doit être distinguée de la méningite infectieuse postopératoire et est traitée par stéroïdes.

## Radiothérapie

La radiothérapie craniospinale est appliquée pour les médulloblastomes. La radiothérapie focale complète souvent l'exérèse chirurgicale. Les doses habituelles sont de 50-55 Gy. Dans le cadre des épéndymomes (pour lesquels la chirurgie peut s'avérer complexe), la radiothérapie retarde la progression tumorale. La radiothérapie demeure le traitement principal des gliomes malins du tronc cérébral, mais elle comporte des risques à long terme.

## Chimiothérapie

La chimiothérapie est parfois administrée afin de réduire la masse tumorale pour une exérèse ultérieure du tissu tumoral résiduel. La chimiothérapie adjuvante (CCNU, cisplatine, vincristine) améliore le pronostic des médulloblastomes à haut risque et des astrocytomes de haut grade.

La chimiothérapie postopératoire permet parfois de retarder, de diminuer les doses ou d'éviter la radiothérapie chez un enfant en bas âge.

Les épéndymomes sont en général assez résistants à la chimiothérapie.

Les lymphomes sont traités par chimiothérapie (méthotrexate) et radiothérapie. Les stéroïdes exercent un effet cytolytique rapide.

## Traitements combinés

La microchirurgie et la radiochirurgie focale (*gamma knife*) sont recommandées pour les neurinomes, en particulier si la tumeur est de dimension inférieure à 3 cm.

Les gliomes de haut grade du cervelet sont traités par résection et radiothérapie. La chimiothérapie améliore la survie (CCNU, vincristine, témo-

zolomide). L'association témozolomide-radiothérapie améliore la survie des glioblastomes nouvellement diagnostiqués.

La résection d'une métastase cérébelleuse unique peut être envisagée si la lésion est accessible et si le pronostic de survie est supérieur à 6 mois (cancer primitif contrôlé). Néanmoins, le risque de complication postopératoire n'est pas négligeable (en particulier le risque de saignement pour les lésions de taille supérieure à 3 cm). La radiothérapie (en général dose de 30 Gy) est recommandée. La radiothérapie focale (*gamma knife*) peut être indiquée pour les petites lésions métastatiques. La chimiothérapie est réservée aux cancers chimiosensibles.

---

## Pronostic

Le pronostic de plusieurs tumeurs (en particulier l'épendymome et le médulloblastome) dépend du caractère complet ou incomplet de l'exérèse chirurgicale.

L'épendymome a un pronostic de survie à cinq ans de l'ordre de 60-80 % si l'exérèse est complète, alors que le pronostic chute sous 25 % si la résection est partielle. Le second facteur de pronostic correspond au degré d'aggressivité de la tumeur sur le plan histologique.

Pour le médulloblastome, les facteurs de mauvais pronostic sont un âge inférieur à 4 années, la présence d'une dissémination leptoméningée et la persistance d'un résidu tumoral étendu ( $> 1,5 \text{ cm}^3$ ) après l'exérèse. L'exérèse complète peut s'avérer très complexe si la tumeur est étendue. Elle comporte un risque de séquelles définitives, y compris de paralysie de nerfs crâniens. La survie à dix ans des médulloblastomes est de l'ordre de 55 %.

La survie à dix ans est supérieure à 90 % pour les astrocytomes de bas grade avec résection complète ou quasi complète. L'astrocytome pilocytique cérébelleux de l'enfant est de très bon pronostic. Chez l'adulte, une transformation maligne peut survenir, avec un rôle de la radiothérapie comme agent déclenchant.

Les gliomes malins infiltrants du tronc cérébral ont une survie médiane inférieure à 1 année. Néanmoins, certains gliomes du tronc cérébral évoluent plus lentement, en particulier dans les localisations cervico-médullaire et mésencéphalique haute. Les gliomes associés à la neurofibromatose de type 1 ont un pronostic favorable.

Les germinomes de pronostic favorable répondent souvent à la radiothérapie seule même si ce traitement comporte des risques de morbidité séquelair (troubles cognitifs, séquelles endocriniennes).

Une nécrose postradique peut s'installer dans l'année qui suit la radiothérapie. Elle peut être difficile à distinguer de la récurrence tumorale sur la base de l'IRM standard. La spectroscopie IRM combinée au PET-scan aide au diagnostic différentiel. Les tumeurs malignes induites par la radiothérapie incluent les gliomes malins et les méningiomes.

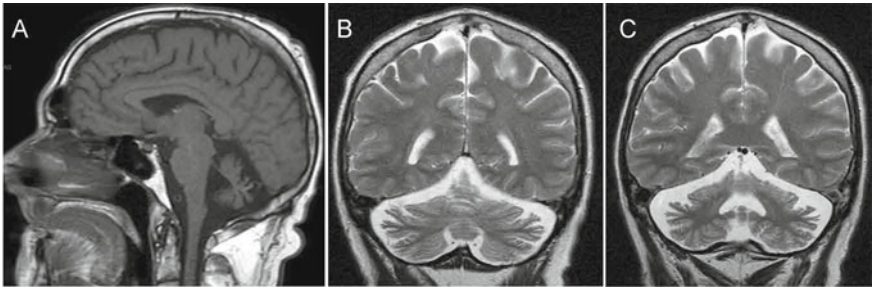
L'administration intrathécale de méthotrexate comporte un risque de leucoencéphalopathie tardive. Son expression clinique est variable, variant de formes modérées à une atteinte nécrosante sévère.

Le syndrome de la fosse postérieure est discuté au chapitre 5.

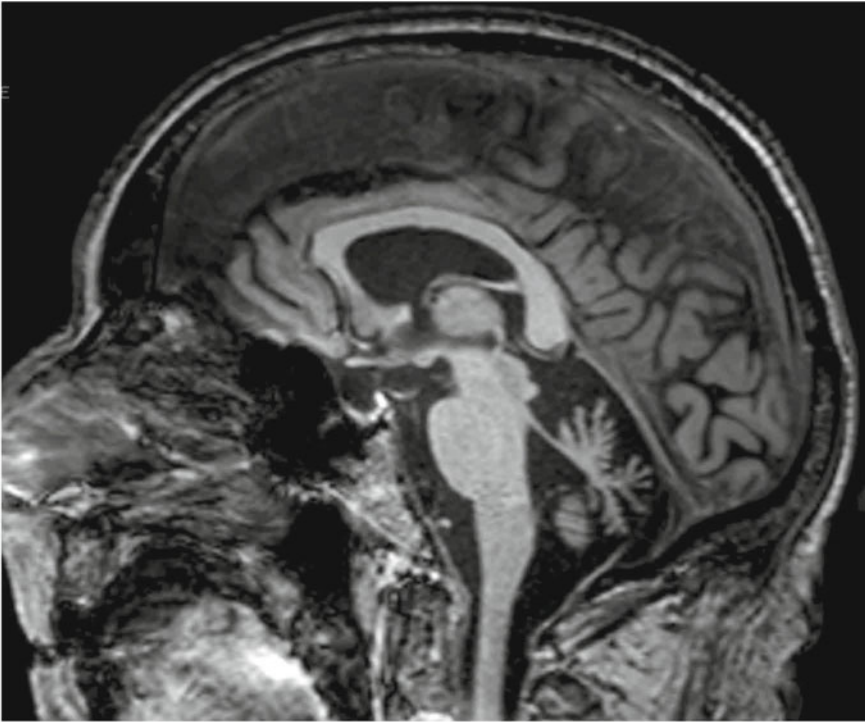
La sidérose superficielle (dépôts d'hemosidérine dans les leptoméniges) est une complication tardive à l'origine d'un syndrome cérébelleux et d'une surdité d'apparition progressive, en général plus de quatre années après la chirurgie. Une altération des fonctions cognitives est parfois notée. Une recherche détaillée de micro-saignements doit être pratiquée mais le site du saignement n'est parfois pas identifié. L'imagerie IRM est très suggestive. L'administration de chélateurs du fer ou de stéroïdes a été suggérée, mais l'efficacité reste débattue.

Un conseil génétique est recommandé dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau [6].

Dans le cas des syndromes cérébelleux paranéoplasiques, les patients peuvent développer des séquelles cérébelleuses irréversibles malgré une thérapie efficace et prompte du cancer primitif. L'atrophie cérébelleuse séquellaire est fréquente (figs 3 et 4).



**Fig. 3** – Atrophie cérébelleuse sévère à l'IRM. Syndrome cérébelleux paranéoplasique associé à un thymome malin. **A.** Coupe sagittale T1. **B-C.** Coupes frontales en pondération T2.



**Fig. 4** – Atrophie cérébelleuse sévère à l'IRM. Syndrome cérébelleux paranéoplasique associé à un lymphome de Hodgkin. Coupe sagittale (séquence T1).

## Références

1. Hildebrand J, Balériaux D (2002) In: *The Cerebellum and Its Disorders*. Manto M, Pandolfo M (eds). Cambridge University Press, Cambridge, UK, p 265-87
2. Rapalino O, Chen R, Gonzalez RG (2013) Radiographic features of cerebellar disease: imaging approach to differential diagnosis. *Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders*. Manto M, Gruol D, Schmähmann J, *et al.* (Eds.). Springer, Chapter 27, p 587-678
3. Healey EA, Barnes PD, Kupsky WJ, *et al.* (1991) The prognostic significance of postoperative residual tumor in ependymoma. *Neurosurgery* 28(5): 666-71
4. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, *et al.* (1999) Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III. Study. *J Clin Oncol* 17: 832-45
5. Schrell UM, Rittig MG, Koch U, *et al.* (1996) Hydroxyurea for treatment of unresectable meningiomas. *Lancet* 348(9031): 888-9
6. Richard S, Giraud S, Beroud C, *et al.* (1998) Von Hippel-Lindau disease: recent genetic progress and patient management. Francophone Study Group of von Hippel-Lindau Disease (GEFVH). *Ann Endocrinol (Paris)* 59(6): 452-8



Le cervelet constitue une cible privilégiée dans le cadre de plusieurs maladies immunitaires (tableau I) [1]. Ces affections altèrent le cortex cérébelleux (en particulier les cellules de Purkinje), la substance blanche cérébelleuse et/ou les noyaux cérébelleux. Le syndrome de Miller-Fisher et les syndromes cérébelleux paranéoplasiques sont discutés respectivement au chapitre 10 et au chapitre 11.

L'incidence des ataxies cérébelleuses d'origine immune serait accrue chez les patients ayant un HLA de type DQ2. Il est par ailleurs assez fréquent de relever un contexte de maladie immunitaire (présence concomitante d'anémie pernicieuse...) chez le patient ou chez des membres de la famille.

Plusieurs mécanismes contribuent à l'ataxie cérébelleuse, notamment la présence d'auto-anticorps, des foyers de démyélinisation, une ischémie locale sur occlusion vasculaire, une nécrose hémorragique.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique du système nerveux central de nature inflammatoire et auto-immune à l'origine d'une démyélinisation voire d'une atteinte neuronale, d'expression clinique variable dans le temps et dans l'espace, et présentant plusieurs profils évolutifs (primaire progressif, rémittente et secondairement progressif). Elle touche principalement les populations d'origine caucasienne, en particulier les adultes jeunes. Les principaux sites de démyélinisation sont les nerfs optiques, l'encéphale et la moelle épinière. Dans 85 % des cas, la maladie est caractérisée par des rechutes suivies de rémissions ou par un pattern d'aggravation progressive secondaire. Les formes caractérisées par une aggravation primaire se rencontrent davantage chez les patients de plus de 50 ans. Les manifestations cliniques sont multiples. Chez le jeune adolescent, l'ataxie aiguë est une présentation commune de la SEP, alors que les symptômes sensitifs sont plus inhabituels par rapport au sujet adulte. Le syndrome cérébelleux peut être invalidant comme le tremblement cinétique des membres supérieurs qui génère souvent des difficultés au cours des activités de la vie quotidienne. Les critères diagnostiques se fondent sur la démonstration d'une dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace. Certaines maladies peuvent mimer une SEP. Le diagnostic différentiel de la SEP est mentionné dans le tableau II. Le lecteur doit se référer à des ouvrages spécialisés pour la thérapie de la sclérose en plaques.

**Tableau I** – Pathologies immunitaires associées à une ataxie cérébelleuse.

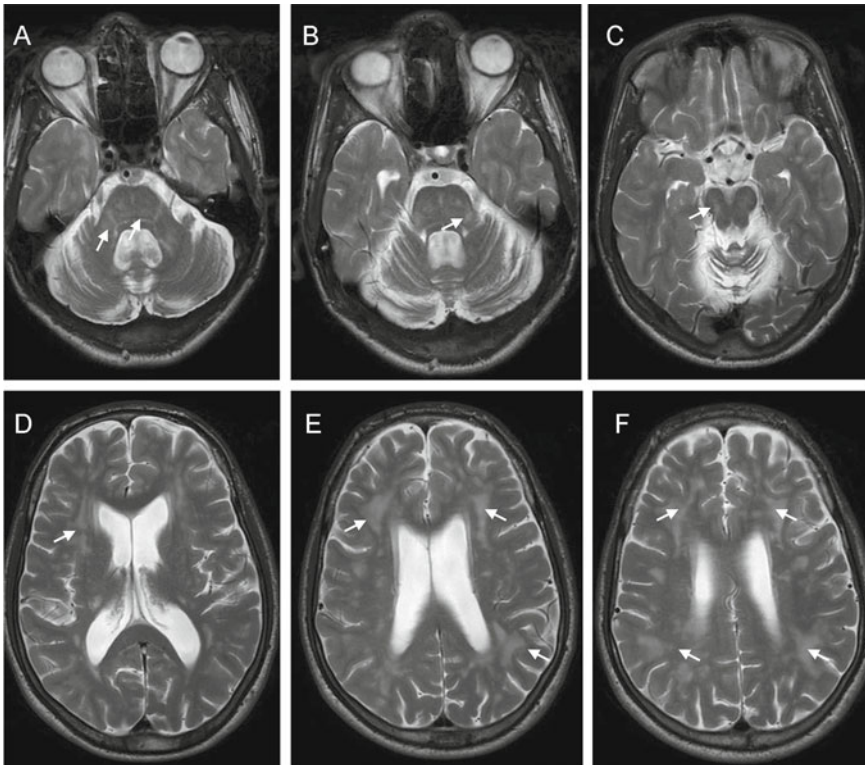
Sclérose en plaques (SEP)
Maladie coeliaque
Ataxie associée aux anticorps anti-GAD et syndrome polyglandulaire auto-immun (APS)
Thyroïdite de Hashimoto
Lupus érythémateux disséminé
Maladie de Behçet
Périartérite noueuse
Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada
Maladie de Cogan
Lymphadénite nécrosante histiocytaire

**Tableau II** – Diagnostic différentiel de la SEP.

Maladie	Caractéristiques
Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)	Atteinte aiguë diffuse sévère Atteinte multifocale de la substance blanche
Neuromyéélite optique (NMO)	Névrite optique et atteinte médullaire Présence d'anticorps anti-NMO
Myélite transverse	Atteinte médullaire
Vasculites du système nerveux central Angéite isolée du SNC	Encéphalopathie, céphalées
Maladie de Fabry	Accidents vasculaires cérébraux Angiokératomes Protéinurie
Maladie mitochondriale	Contexte d'hérédité de type mitochondriale
Hyperplasie adrénalienne congénitale	Autosomal récessif Déficit en 21-hydroxylase Atteintes de la substance blanche
Syndrome hémophagocytaire	Familial Enfant en bas âge Hépatosplénomégalie Adénopathies

La maladie coeliaque est caractérisée par des symptômes digestifs à l'avant-plan. Elle est une cause d'ataxie cérébelleuse qui peut toutefois se manifester en l'absence de plaintes digestives [2]. L'ataxie a souvent un début insidieux chez l'adulte. Elle se présente parfois de manière subaiguë, mimant un syndrome cérébelleux paranéoplasique. Un contexte de dermatopathie (dermatite herpétiforme) est parfois noté. Plus de 50 % des patients ont une neuropathie axonale sensorimotrice associée. Chez certains patients, les céphalées ont un caractère épisodique suggestif d'une migraine. D'autres signes d'atteinte du système nerveux central peuvent être présents. La présence d'anticorps anti-gliadine (IgG ou IgA ; spécificité supérieure pour les IgG) est fortement suggestive. Les anticorps anti-transglutaminase sont détectés chez environ

60 % des patients. Les anticorps anti-endomysium sont mis en évidence chez environ 20 % des patients. L'IRM cérébrale montre des lésions de la substance blanche (souvent confluentes), avec une atrophie cérébelleuse de gravité variable (fig. 1). La spectroscopie RM démontre une diminution des rapports NAA/Cr dans le cervelet. Les bandes oligoclonales sont présentes dans le LCR chez la moitié des patients. Le typage HLA montre en général une positivité DQ2, DQ8 ou DQ1. Environ un tiers des patients ayant une ataxie coeliaque ont des signes d'entéropathie à la biopsie duodénale (infiltrat lymphoplasmocytaire, hyperplasie cryptique, atrophie villositaire). L'atteinte éventuelle des cordons médullaires postérieurs et une malabsorption secondaire à l'entéropathie contribuent à l'ataxie. Un régime sans gluten doit être instauré immédiatement car ce régime peut bloquer la progression de l'ataxie ou améliorer la symptomatologie. La disparition des anticorps anti-gliadine circulants est un marqueur fidèle du respect au régime strict. Les cas rebelles peuvent être traités par immunoglobulines, mycophénolate, cyclosporine ou cyclophosphamide. Ces traitements nécessitent un suivi rapproché.

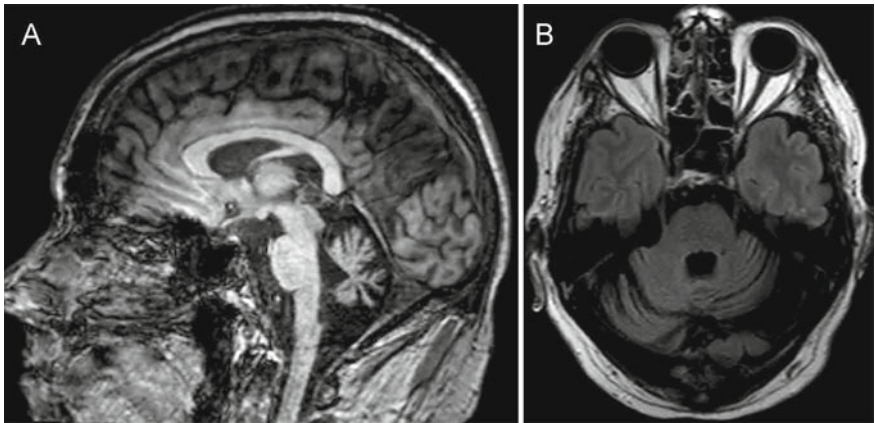


**Fig. 1** – Hypersignaux disséminés (flèches; A-F) et atrophie cérébelleuse d'intensité modérée (A-C) chez un patient présentant une ataxie coeliaque. IRM en coupes axiales (pondération T2).

L'ataxie associée aux anticorps anti-GAD peut affecter des patients souffrant d'un diabète de type I ou non. Les déficits oculomoteurs peuvent être à l'avant-plan. L'IRM montre des signes d'atrophie cérébelleuse après plu-

sieurs années d'évolution. Les cellules de Purkinje sont particulièrement vulnérables, en raison notamment de leur richesse en GAD pour la conversion du glutamate en GABA [1, 3]. Les anticorps anti-GAD peuvent également être associés à un « stiffman syndrome ». Le traitement repose sur l'administration d'immunoglobulines, la plasmaphérèse et l'immunosuppression. Le baclofène et le gabapentin peuvent améliorer les déficits cérébelleux. Les spasmes sont atténués par le diazépam, le baclofène ou la tizanidine.

Dans certains cas, l'ataxie associée aux anticorps anti-GAD survient dans le cadre d'un syndrome polyglandulaire auto-immun (APS ; fig. 2). L'APS de type I est une forme juvénile associée à des mutations dans le gène *AIRE* [4]. Les déficits neurologiques peuvent résulter d'une endocrinopathie associée ou de déficits vitaminiques. Le type II associe une insuffisance surrénalienne, une thyroïdite et un diabète insulino-dépendant. Le syndrome cérébelleux peut être sévère au cours d'un APS (fig 2).



**Fig. 2** – Atrophie cérébelleuse associée à un syndrome polyglandulaire auto-immun (APS). **A.** Coupe sagittale (séquence T1). **B.** Coupe axiale (séquence Flair).

Les deux modes de présentation neurologique de la thyroïdite de Hashimoto comprennent l'atteinte diffuse (encéphalopathie) et la forme focale (présentation dite vasculitique). L'encéphalopathie se manifeste par une détérioration cognitive chez un adulte (en général une femme) d'âge moyen avec troubles du comportement et altération de la vigilance. La marche est ataxique chez plus de 60 % des patients. La présence de myoclonies peut faire évoquer un syndrome de Creutzfeldt-Jakob (voir chapitre 10). Chez l'enfant, une crise d'épilepsie peut être la manifestation neurologique principale. La présentation focale combine des signes cérébelleux focaux et un syndrome confusionnel. Les déficits cérébelleux sont aigus, subaigus ou récurrents. La présence d'anticorps anti-TPO associée à une thyroïde hypoéchogène à l'ultrasonographie est suggestive. Les anticorps anti-alpha-énolase (anti-NAE) pourraient être spécifiques. L'administration de stéroïdes améliore fortement les déficits cliniques, surtout si le traitement est initié précocément. Si le traitement est administré tardivement, les symptômes peuvent persister. Le traitement immunosuppresseur, la plasmaphérèse ou l'administration d'immunoglobulines sont réservés aux cas rebelles. Un traitement par l-thyroxine est souvent préconisé.

Le tableau III résume les caractéristiques principales et le traitement des autres maladies immunes pouvant causer une ataxie cérébelleuse [1, 6-8].

Chez les patients transplantés, une vasculite cérébrale prédominant dans le cervelet peut survenir dans le cadre d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) [5]. Les examens angiographiques démontrent des anomalies évocatrices le long des artères cérébelleuses. Le traitement s'appuie sur l'administration d'agents immunosuppresseurs. L'ataxie doit être distinguée de la neurotoxicité liée à la prise d'immunosuppresseurs comme la cyclosporine (voir chapitre 8).

**Tableau III** – Diagnostic différentiel des ataxies immunes : autres causes et thérapies.

Maladie	Caractéristiques/présentation	Traitement
Lupus érythémateux disséminé (LED)	Présentation aiguë ou subaiguë Syndrome cérébelleux focal ou diffus Risque d'AVC multiples	Stéroïdes Cyclophosphamide Azathioprine Anticoagulation
Maladie de Behçet	Aphtes oraux/génitaux Méningoencéphalite Risque d'AVC du tronc cérébral*, de thrombose veineuse cérébrale et d'anévrysmes intracrâniens Uvéite récidivante	Stéroïdes Cyclophosphamide Azathioprine Chlorambucil Anticoagulation/antiépileptiques (thrombose de sinus) Traitement de l'anévrysme
Périartérite noueuse	Atteinte cutanée, articulaire, rénale, digestive Hypertension artérielle Atteinte du système nerveux périphérique Encéphalopathie Foyers de vasculite cérébrale	Stéroïdes Agents cytotoxiques
Syndrome de Sjögren	Syndrome sec Encéphalopathie Atteinte de nerfs crâniens Polyneuropathie sensitive	Stéroïdes Azathioprine Choroquine
Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada	Uvéite postérieure, iridocyclite Alopécie, vitiligo Tableau de rhombencéphalite* Syndrome de Wallenberg	Stéroïdes
Maladie de Cogan	Adultes jeunes Kératite interstitielle Dysfonction vestibulo-auditive AVC multiples	Stéroïdes
Lymphadénite nécrosante histiocytaire	Femmes jeunes Adénopathies cervicales Syndrome inflammatoire Méningite aseptique	Syndrome cérébelleux de résolution spontanée

\*Diagnostic différentiel de la rhombencéphalite infectieuse (voir chapitre 10).

## Références

1. Demarquay G, Honnorat J (2011) Clinical presentation of immune-mediated cerebellar ataxia. *Rev Neurol (Paris)* 167(5): 408-17
2. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, *et al.* (2008) Gluten ataxia. *Cerebellum* 7(3): 494-8
3. Manto MU, Laute MA, Aguera M, *et al.* (2007) Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Ann Neurol* 61(6): 544-51
4. Berger JR, Weaver A, Greenlee J (2008) Neurologic consequences of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Neurology* 70(23): 2248-51
5. Campbell JN, Morris PP (2005) Cerebral vasculitis in graft-versus-host disease: a case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 26(3): 654-6
6. O'Duffy JD, Goldstein NP (1976) Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 61(2): 170-8
7. Provenzale JM, Allen NB (1996) Neuroradiologic findings in polyarteritis nodosa. *AJNR Am J Neuroradiol* 17(6): 1119-26
8. Manto M (2010) *Cerebellar Disorders. A Practical Approach to Diagnosis and Management*. Cambridge University Press, Cambridge, UK

Les causes habituelles de traumatisme de la fosse postérieure sont les accidents de la route (véhicules à moteur, bicyclette), les chutes secondaires à des pertes d'équilibre ou à des difficultés à la marche et les agressions directes [1, 2]. La consommation d'alcool ou d'autres toxiques est un facteur favorisant. Les manipulations de la colonne cervicale (chiropraxie) sont un facteur de risque pour la dissection de l'artère vertébrale. Les maltraitements de l'enfant peuvent causer une ataxie cérébelleuse traumatique.

Le cervelet de l'enfant prématuré (en particulier avec un poids de naissance inférieur à 1 500 g) est le siège de lésions dans environ 3 % des cas. Chez l'enfant né à terme, le travail prolongé et l'usage du forceps sont des facteurs de risque pour une atteinte vermiennne (par laceration veineuse).

Pour des raisons anatomiques, les signes cérébelleux sont le plus souvent associés à des signes d'atteinte du tronc cérébral. Lorsque la vigilance est altérée, l'examen des fonctions cérébelleuses est difficilement réalisable. Les nausées et les vomissements peuvent être à l'avant-plan. Les cas de mutisme suivi de dysarthrie et de syndrome de la fosse postérieure consécutifs à un traumatisme sont rares (voir aussi chapitre 5).

## Types de traumatisme crânien

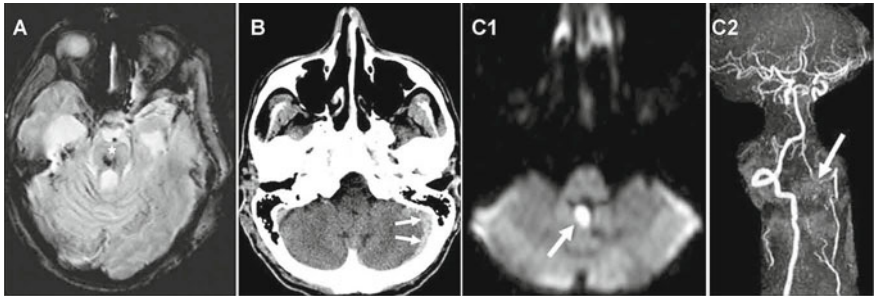
Les lésions intra-axiales incluent la commotion cérébrale, la contusion, les lésions axonales diffuses et les complications secondaires. L'amnésie transitoire est fréquente lors de la commotion cérébrale. Certains patients développent secondairement un syndrome post-commotionnel caractérisé par des céphalées, des pertes d'équilibre et une fatigue persistante avec souvent des manifestations anxieuses. Les cas de contusion intra-cérébelleuse surviennent suite à un traumatisme sévère. Le traumatisme peut être supratentorial, causant une atteinte du cervelet par mécanisme de « contre-coup ». L'hémorragie de faible volume initial nécessite toutefois un suivi rapproché en raison du risque d'aggravation secondaire dans les 48 heures.

Les lésions axonales diffuses concernent en général le tronc cérébral (mésencéphale, jonction pontomésencéphalique; fig. 1), le diencéphale, le corps calleux et les régions périventriculaires, ainsi que la jonction entre la substance grise et la substance blanche.

Les complications des lésions intra-axiales sont la hernie (uncus de l'hippocampe, tonsillaire) et l'hémorragie de Duret (hémorragie secondaire du



tronc cérébral consécutive à un étirement vasculaire). Chez l'enfant prématuré, les hémorragies cérébelleuses focales se produisent isolément ou sont associées à une atteinte extra-cérébelleuse, en particulier ventriculaire.



**Fig. 1** – **A.** Traumatisme crânien avec lésions axonales diffuses. Lésion hypointense du tronc cérébral (astérisque; séquence IRM-FFE). **B.** Hématome sous-dural d'origine traumatique: collection sanguine hyperdense au CT-scanner, latéralisée à gauche (flèches blanches). Forme concave suggestive. **C.** Dissection de l'artère vertébrale avec ischémie vermienne d'origine embolique. Lésion ischémique mise en évidence à l'imagerie de diffusion (**C1**, flèche). Angiographie (IRM) montrant une sténose de l'artère vertébrale gauche (flèche) évoquant une dissection (**C2**). (D'après Maschke M, Mörsdorf M, Timmann T, Dietrich U (2013) Posterior fossa trauma. In: Manto M, Gruol DL, Schmähmann JD, et al. (eds.), *Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders*, Chapter 95, p 2055-78, © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

Les lésions extra-axiales incluent l'hématome épidural (plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte), l'hématome sous-dural (fig. 1), l'hémorragie sous-arachnoïdienne avec possible vasospasme secondaire et les dissections vasculaires [3-5]. L'IRM montre un aspect caractéristique au cours de l'hématome sous-dural (« effet hémocrite » dû à la sédimentation des globules rouges) et de l'hématome épidural (aspect biconvexe). Une fracture temporale ou occipitale est fréquemment mise en évidence lors de la survenue de ce dernier. Il faut relever que, chez l'enfant, l'intervalle lucide peut manquer. La majorité des hématomes épiduraux serait d'origine veineuse par rupture du sinus sigmoïde, et dès lors peuvent progresser plus lentement. Le traumatisme générateur d'une dissection vasculaire (dissection extra-crânienne isolée ou associée à une dissection intra-crânienne) peut être d'intensité mineure. La dissection peut occlure la lumière vasculaire ou être une source d'embolie artério-artérielle (accident vasculaire cérébelleux secondaire; fig. 1). L'apparition d'une douleur cervico-occipitale doit suggérer la possibilité d'une dissection de l'artère vertébrale. Les anévrysmes traumatiques des artères cérébelleuses sont très rares.

## Examens complémentaires

Les examens complémentaires à pratiquer sont mentionnés au tableau I. Le CT-scanner détecte de manière sensible un hématome intraparenchymateux, un effet de masse ou une fracture osseuse [1, 6, 7]. Néanmoins, sa sensibilité reste nettement inférieure à celle de l'IRM pour les lésions cérébrales de petite taille et les atteintes de la substance blanche. Les traumatismes

supratentoriels peuvent être associés à un diaschisis cérébelleux (détectable par SPECT/PET-scan). Le PET-scan démontre souvent un hypermétabolisme vermien suite à un traumatisme crânien.

**Tableau I** – Examens complémentaires dans le traumatisme de la fosse postérieure\*.

Examen clinique détaillé et répété, incluant l'échelle de Glasgow-Liège
Doppler des vaisseaux du cou
CT-cérébral
IRM cérébrale et angio-IRM
SPECT/PET-scan
Angiographie sélective des vaisseaux du cou**
Ultrasonographie des fontanelles***

\*Adapté de [7] Manto, 2010.

\*\*Réservé à la suspicion de lésion vasculaire (dissection, dilatation anévrysmale fusiforme, pseudo-anévrysm) non confirmée par ultrasonographie ou angio-IRM

\*\*\*Chez le prématuré.

## Traitement

Les traumatismes de la fosse postérieure sont une urgence médico-chirurgicale. Les patients doivent être examinés immédiatement, un monitoring des fonctions vitales doit être instauré et une imagerie cérébrale pratiquée dans les plus brefs délais. L'hypertension intracrânienne est traitée par hyperventilation, administration d'agents osmotiques et de barbituriques, ainsi que par une décompression chirurgicale dans les cas sévères. L'hématome sous-dural ou épidural est drainé par craniectomie sous-occipitale. La contusion intracérébelleuse sans altération de vigilance et de diamètre inférieur à 3 cm est traitée de manière conservatrice, sauf en présence de lésions concomitantes extradurales ou sous-durales. La dissection vasculaire bénéficie d'une anticoagulation. L'embolisation ou la cure chirurgicale d'un anévrysme d'origine traumatique peut être requise. L'administration de stéroïdes n'est pas recommandée dans les traumatismes de la fosse postérieure.

## Complications tardives et pronostic

De manière générale, les facteurs de moins bon pronostic de récupération sont la présence simultanée de lésions supratentorielles et infratentorielles, ainsi qu'un faible score initial à l'échelle de Glasgow-Liège.

Les hématomes sous-duraux localisés dans la fosse postérieure sont souvent considérés comme étant de moins bon pronostic par rapport à la localisation supratentorielle.

Un tremblement cinétique invalidant constitue une des complications tardives. Un traitement par primidone peut être envisagé. Les réponses sont variables. Certains patients répondent favorablement à de hautes doses (entre 500 et 750 mg/jour), mais ils peuvent se plaindre de somnolence. La posologie doit

donc être adaptée de manière lentement progressive. Les cas rebelles bénéficient d'une neurostimulation cérébrale (stimulation du noyau Vim) et d'une administration sélective de toxine botulique dans certains groupes musculaires du membre supérieur. La rééducation posturale et logopédique doit être encouragée. Les orthèses peuvent améliorer les déficits cliniques même si leur utilisation demeure limitée par le caractère peu esthétique ou le manque de confort.

Le syndrome cérébelleux de début retardé est une complication qui se manifeste entre trois semaines et deux années après le traumatisme initial. Il peut avoir un caractère lentement progressif. Le tremblement peut être cinétique, postural et/ou de repos.

La survenue répétée de traumatismes crâniens cause une encéphalopathie post-traumatique caractérisée par des pertes de mémoire, des signes frontaux, des signes extrapyramidaux (syndrome parkinsonien) et des déficits cérébelleux (triade dysarthrie, tremblement cinétique et ataxie axiale).

L'apparition d'une atrophie cérébelleuse est souvent notée entre plusieurs mois et trois ans après l'accident et peut être associée à une hypertrophie olivaire par lésion du triangle de Guillain-Mollaret. Les signes cérébelleux sont en général contralatéraux à l'hypertrophie. Une atrophie hémisphérique cérébelleuse unilatérale apparaît soit par dégénérescence antérograde de la voie cortico-ponto-cérébelleuse, soit par dégénérescence rétrograde de la voie cérébello-rubro-thalamique.

L'apparition d'une sidérose superficielle post-traumatique (voir chapitre 11) doit faire rechercher un micro-saignement chronique. Toutefois, il est parfois impossible de mettre à jour ce micro-saignement en dépit d'investigations détaillées.

Des déficits neuropsychologiques peuvent persister de manière définitive. Ils sont associés à des troubles du comportement, notamment chez les patients qui développent un syndrome cérébelleux cognitif affectif (SCCA; voir chapitre 5). Chez l'enfant prématuré, une atteinte neurodéveloppementale sous la forme de microcéphalie associée à une atteinte cognitive a été décrite en cas de lésion cérébelleuse.

## Références

1. Maschke M, Mörsdorf M, Timmann T, Dietrich U (2013) Posterior fossa trauma. In: Manto M, Gruol DL, Schmähmann JD, *et al.* (eds.), *Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders*, Chapter 95, p 2055-78, Springer
2. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G (1982) Diffuse axonal injury due to non-missile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 12: 557-63
3. Yilmazlar S, Kocaeli H, Dogan S, *et al.* (2005) Traumatic epidural haematomas of non-arterial origin: analysis of 30 consecutive cases. *Acta Neurochir (Wien)* 147(12): 1241-8
4. d'Avella D, Servadei F, Scerrati M, *et al.* (2002) Traumatic intracerebellar hemorrhage: clinico-radiological analysis of 81 patients. *Neurosurgery* 50(1): 16-25
5. Berker M, Cataltepe O, Ozcan OE (2003) Traumatic epidural haematoma of the posterior fossa in childhood: 16 new cases and a review of the literature. *Br J Neurosurg* 17(3): 226-9
6. Tsai FY, Teal JS, Itabashi HH, *et al.* (1980) Computed tomography of posterior fossa trauma. *J Comput Assist Tomogr* 4: 291-305
7. Manto M (2010) *Cerebellar Disorders. A Practical Approach to Diagnosis and Management*. Cambridge University Press, Cambridge, UK

Le tremblement essentiel est considéré comme l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes après l'âge de 50 ans (pic d'incidence après la 6<sup>e</sup> décade) [1]. Environ 4 % des patients de plus de 60 ans sont affectés. La symptomatologie peut s'installer dès l'enfance ou à l'âge adulte jeune (seconde décade) [2].

Le risque de développer la maladie est cinq fois plus élevé au sein de la fratrie, mais il s'agit d'une maladie hétérogène sur le plan génétique. Environ 40 % des patients auraient une maladie d'hérédité dominante mais de pénétrance incomplète. On considère néanmoins que la maladie peut se présenter de manière sporadique.

---

## Présentation clinique

La maladie se manifeste par des signes moteurs et non moteurs [2, 3]. La présentation clinique la plus fréquente est un tremblement postural/d'action des membres supérieurs, avec une légère asymétrie gauche/droite. La présence d'une composante cinétique conforte le diagnostic. Le tremblement cinétique est en général majoré par la vision. Il touche la tête (tremblement céphalique négatif: mouvements latéraux de la tête, ou affirmatif: mouvements de flexion/extension de la tête), les muscles des membres inférieurs, le tronc, la voix. Le tremblement isolé de la tête est rare. Les formes avancées comportent un tremblement de repos pouvant suggérer un syndrome parkinsonien atypique.

Les critères diagnostiques sont mentionnés au tableau I. Les signes non moteurs sont inclus dans le tableau II. Environ deux tiers des patients perçoivent une amélioration avec la consommation d'alcool. Le tremblement s'atténue environ 15 à 20 minutes après l'ingestion et l'atténuation dure environ 3 heures. Cette phase de réduction de l'amplitude du tremblement est parfois suivie d'une phase de rebond qui dure entre 2 et 4 heures.

Bien qu'un nombre substantiel de patients ne consulte pas pour leur tremblement, les mouvements anormaux perturbent notablement les activités quotidiennes comme l'attestent les échelles d'évaluation [2].

Tableau I – Critères diagnostiques du tremblement essentiel.

Tremblement essentiel certain	Tremblement essentiel probable	Tremblement essentiel possible
<b>Critères d'inclusion</b> Tremblement postural bilatéral, avec ou sans tremblement cinétique, qui affecte les mains et les avant-bras  Durée de plus de 5 ans  <b>Critères d'exclusion</b> Autres signes neurologiques (sauf le signe de Froment) Causes identifiées de tremblement physiologique exacerbé Sevrage (médicaments, toxiques...) Traumatisme dans les 3 mois qui précèdent le tremblement Signes suggestifs de tremblement psychogène Début brutal Détérioration par à-coups Tremblement isolé du membre inférieur	Tremblement qui peut affecter une région du corps autre que les mains  Durée de plus de 3 ans	Présence d'autres atteintes neurologiques (parkinsonisme)  Présence d'autres formes de tremblement (spécifiques à une tâche)

Tableau II – Signes non moteurs associés au tremblement essentiel

Détérioration cognitive (syndrome dysexécutif, pertes de mémoire) Dépression Dysfonction olfactive Perte d'acuité auditive
---

Examens complémentaires

Le bilan sanguin à pratiquer inclut les tests thyroïdiens et le dosage de la céruloplasminémie (voir chapitre 17, « Maladie de Wilson »). Ils sont normaux dans le tremblement essentiel.

La fréquence de tremblement du membre supérieur se situe entre 4 et 12 Hz avec, chez la majorité des patients, une fréquence dominante comprise entre 5 et 9 Hz au niveau de la partie proximale de la main. Au cours de la progression de la maladie, l'amplitude des oscillations se majore lentement et progressivement, alors que la fréquence dominante des oscillations diminue à raison de 0,12 Hz/an [4, 5]. Le patron d'activation musculaire au niveau des muscles de l'avant-bras comporte le plus souvent une co-contraction entre les muscles agonistes et antagonistes, notamment lors de la réalisa-

tion d'une tâche posturale. Chez une minorité de patients, ce patron est mêlé à des degrés variables à un patron de type alternant.

L'IRM cérébrale montre une réduction du volume du cervelet après plusieurs années de progression. La spectroscopie IRM démontre souvent une réduction discrète ou marquée des rapports NAA/Cr au niveau du cervelet.

Le DAT-scan évalue une éventuelle atteinte dopaminergique présynaptique qui est normale dans le tremblement essentiel et anormale dans la maladie de Parkinson idiopathique.

La PET-scan au fluorodéoxyglucose peut mettre en évidence un hypermétabolisme relatif du bulbe rachidien ou du thalamus. Toutefois, cet hypermétabolisme est inconstant.

L'étude de la substance noire par Doppler transcrânien a objectivé que 40 % des patients présentent une hyperéchogénicité. Il pourrait s'agir d'un facteur de risque pour l'apparition secondaire de signes extrapyramidaux. Des études ultérieures devront confirmer ces données.

Plusieurs techniques ont trouvé une anormalité des courbes d'apprentissage moteur, mais ces tests sont rarement utilisés en clinique.

Les analyses génétiques n'appartiennent pas actuellement au bilan usuel du tremblement essentiel.

Bien que des arguments expérimentaux suggèrent un rôle déterminant des alcaloïdes de type bêta-carboline (auquel appartient l'harmaline qui cause un tremblement évoquant un tremblement essentiel chez le rongeur) dans le déclenchement de la maladie, le dosage sanguin de ces agents chimiques naturellement présents dans la chaîne alimentaire reste réservé à des centres spécialisés.

---

## Examens neuropathologiques

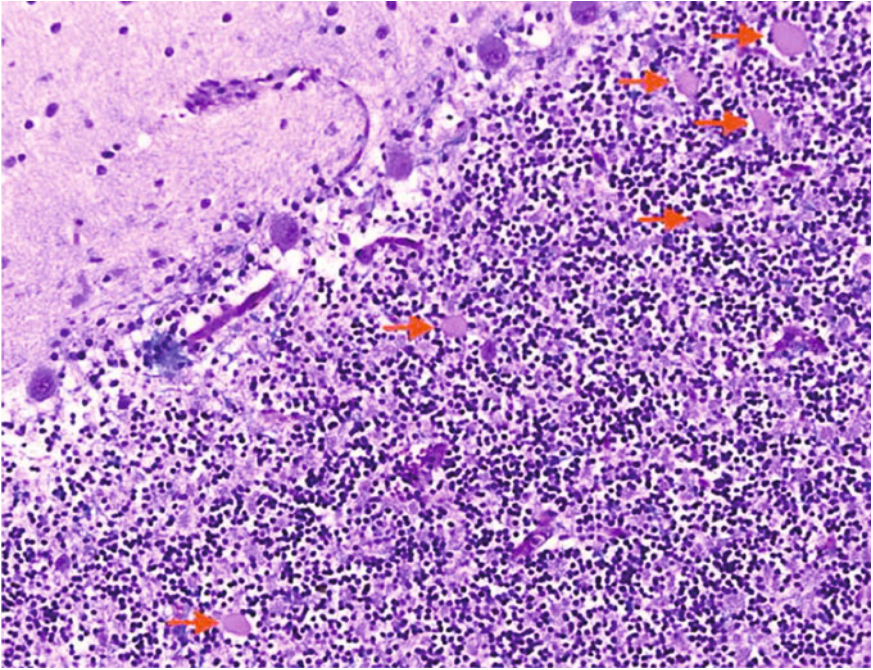
Plusieurs études ont démontré des anomalies neuropathologiques dans le cervelet et le tronc cérébral : réduction du nombre de cellules de Purkinje, gonflements de leurs axones (« torpedoes » ; fig. 1), hétérotopies cellulaires, dégénérescence des neurones nucléaires cérébelleux et présence anormale de corps de Lewy dans le tronc cérébral (en particulier dans le *locus coeruleus*) [6, 7].

---

## Diagnostic différentiel

Le tremblement essentiel doit être distingué de plusieurs maladies (tableau III) [1, 2, 8]. Au cours du syndrome cérébelleux dégénératif, les mouvements oculaires sont souvent caractérisés par une dysmétrie des saccades et un nystagmus. La voix est scandée/nasonnée et l'ataxie axiale est à l'avant-plan. Pour les ataxies myocloniques progressives, les myoclonies et les crises d'épilepsie sont fréquentes. Certaines formes héréditaires de dystonie myoclonique répondent à la prise d'éthanol (*alcohol-responsive dystonia*) et ne doivent pas être confondues avec un tremblement essentiel.





**Fig. 1** – Tremblement essentiel. Multiples *torpedos* (flèches) au niveau de la couche granulaire du vermis. Coloration : luxol fast blue/hématoxyline et éosine (grossissement : 200 X). (D'après Louis ED, Faust PL, Ma KJ, *et al.* (2011) *Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls.* *Cerebellum* 10(4): 812-9. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

Plusieurs médicaments exacerbent les tremblements (tableau IV). Il n'est malheureusement pas possible de les interrompre pendant une durée suffisante dans un nombre limité de cas. L'abus de café aggrave le tremblement physiologique exacerbé, de même que les émotions et le stress psychologique. Le tremblement physiologique exacerbé a une fréquence entre 8 et 12 Hz mais son amplitude est moindre que celle du tremblement essentiel.

## Traitement

La plupart des médicaments prescrits ont été développés initialement pour l'épilepsie. Environ 50 % des patients répondent à ces traitements. Les médicaments les plus efficaces comprennent la primidone, le propranolol et le topiramate. Les autres bêta-bloquants employés sont le métoprolol, le nadolol et l'aténolol. La prudence s'impose lors de l'emploi de bêta-bloquants chez un patient ayant des antécédents d'asthme ou de maladie cardiaque. Le gabapentin, la prégabaline, l'alprazolam et le clonazepam peuvent être utilisés en seconde intention si la réponse s'avère



insuffisante. Les molécules suivantes font l'objet d'essais : zonisamide, oxybate de sodium, 1-octanol.

Les injections de toxine botulique au niveau des membres supérieurs doivent être réservées à des cas sélectionnés. En effet, les patients rapportent souvent une faiblesse musculaire au niveau des avant-bras. Les injections dans les muscles du cou peuvent se compliquer de difficultés respiratoires.

**Tableau III** – Diagnostic différentiel du tremblement essentiel

Maladie	Caractéristiques
Maladie de Parkinson idiopathique	Prédominance d'un côté Tremblement au repos Bradykinésie Rigidité Altération des réflexes posturaux
Maladie de Wilson	Labilité émotionnelle, désinhibition Tremblement affectant les épaules Anneau de Kayser-Fleischer Diminution évocatrice de la céruoplasminémie
Dystonie	Rythme irrégulier du tremblement Tremblement influencé par la position Hypertrophie musculaire Présence d'un geste antagoniste
Hyperthyroïdie	Nervosité Palpitations Tachycardie Transpiration inhabituelle Fatigue Insomnies

**Tableau IV** – Médicaments qui exacerbent les tremblements.

Bêta-mimétiques  
Théophylline  
Antidépresseurs tricycliques  
Acide valproïque  
Anticalciques (cinnarizine, flunarizine)  
Amiodarone  
Sels de lithium  
Neuroleptiques  
Corticoïdes

La neurostimulation du noyau thalamique Vim (unilatéralement ou bilatéralement) est un traitement établi pour les cas rebelles. La réduction du tremblement est estimée entre 40 et 80 %. Les noyaux ventral oral antérieur (VOA) et ventral oral postérieur (VOP), ainsi que le noyau sous-thalamique (NST, corps de Luys) forment des cibles alternatives. Les risques encourus

sont l'hémorragie, les crises d'épilepsie et les infections. Les troubles du comportement sont en général transitoires.

La thalamotomie unilatérale peut abolir le tremblement. Les thalamotomies bilatérales sont évitées en raison du risque de dysarthrie et d'hémorragie. La stimulation électrique extradurale du cortex moteur ne s'est pas révélée efficace à ce jour. Des études sur les effets de la stimulation anodale transcrânienne sont en cours. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) répétitive s'accompagne de bénéfices très transitoires.

La radiochirurgie par *gamma-knife* améliore le tremblement d'action chez 70 % des patients. Néanmoins, elle comporte un risque de complications neurologiques tardives.

Les orthèses intelligentes capables de modifier les caractéristiques biomécaniques du membre sont en cours d'investigation.

---

## Pronostic

Le tremblement essentiel est considéré comme une maladie neurodégénérative lentement progressive [3, 7]. Une ataxie locomotrice apparaît après plusieurs années d'évolution. Chez certains patients, les traitements médicamenteux perdent progressivement leur efficacité en dépit d'une bonne réponse initiale. Une thérapie chirurgicale ou une radiochirurgie est alors souvent envisagée.

## Références

1. Albanese A, Jankovic J (2012) Hyperkinetic movement disorders. Differential diagnosis and treatment. Wiley-Blackwell
2. Grimaldi G, Manto M (2013) Mechanisms and Emerging Therapies in Tremor Disorders. Springer, New York
3. Louis ED (2001) Essential tremor. *New Engl J Med* 345: 887-91
4. Mostile G, Fekete R, Giuffrida JP, *et al.* (2012) Amplitude fluctuations in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 18(7): 859-63
5. Elble RJ (2000) Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 55: 1547-51
6. Louis ED, Faust PL, Ma KJ, *et al.* (2011) Torpedoes in the cerebellar vermis in essential tremor cases vs. controls. *Cerebellum* 10(4): 812-9
7. Bonuccelli U (2012) Essential tremor is a neurodegenerative disease. *J Neural Transm* 119(11): 1383-7
8. Zeuner KE, Deuschl G (2012) An update on tremors. *Curr Opin Neurol* 25(4): 475-82

La maladie a une présentation sporadique dans la grande majorité des cas. Il s'agit d'une affection dégénérative affectant à des degrés variables les systèmes extrapyramidaux, pyramidaux, cérébelleux et autonomes.

La prévalence est de l'ordre de trois cas pour 100 000 habitants et l'incidence annuelle de l'ordre de 2-4 cas pour 100 000 habitants chez les patients âgés de plus de 50 ans. La maladie débute en moyenne vers l'âge de 52 ans.

## Formes de MSA et diagnostic

On distingue une forme à prédominance extrapyramidale (MSA-P: signes de parkinsonisme à l'avant-plan) et une forme à prédominance cérébelleuse (MSA-C: signes cérébelleux à l'avant-plan) [1]. La MSA est classée comme certaine en cas de démonstration neuropathologique (présence d'inclusions gliales cytoplasmiques positives à l'alpha-synucléine), probable (maladie progressive de l'adulte avec dysautonomie démontrée et signes parkinsoniens ou cérébelleux), ou possible (maladie sporadique progressive de l'adulte incluant un parkinsonisme ou des signes cérébelleux et au moins une caractéristique suggérant une dysautonomie et une anomalie clinique ou radiologique). Des signes cliniques évocateurs peuvent être présents (tableau I), alors que d'autres plaident contre le diagnostic (tableau II). Bien que la détérioration cognitive ne soit pas exceptionnelle, la démence sévère doit faire évoquer un autre diagnostic.

Les symptômes dysautonomiques les plus fréquents sont les urgences et l'incontinence urinaire, la rétention urinaire, l'hypotension orthostatique, l'impuissance, la constipation et la troubles de la sudation [1, 2].

Les troubles du sommeil sont fréquents, en particulier le RBD (*REM sleep behaviour disorder*) [3]. Ils peuvent être le premier symptôme de la maladie.

**Tableau I** – Signes cliniques suggestifs de MSA.

Dystonie orofaciale
Antécollis
Camptocornie
Dysphonie ou dysarthrie sévère
Extrémités froides
Tremblement myoclonique
Troubles du sommeil

**Tableau II** – Signes qui ne sont pas en faveur du diagnostic de MSA.

Maladie débutant après 75 ans
Histoire familiale d'ataxie cérébelleuse ou de syndrome parkinsonien
Démence à l'avant-plan
Tremblement au repos
Polyneuropathie marquée
Hallucinations d'origine indéterminée

## Examens du système nerveux autonome

Les examens urodynamiques montrent qu'un patient sur deux souffre d'une hyperreflexie du détrusor et un patient sur trois d'une atonie. L'EMG des sphincters permet de mettre en évidence des signes de dénervation du sphincter de l'urètre.

L'hypotension orthostatique se définit par une chute de la tension artérielle systolique de plus de 30 mmHg à 3 minutes (après une période en position couchée de 3 minutes) ou une chute de la pression artérielle diastolique de plus de 15 mmHg selon les critères les plus récents pour la MSA de type probable. Néanmoins, plusieurs auteurs considèrent qu'une chute de la tension artérielle systolique ou diastolique respectivement de 20 mmHg et de 10 mmHg suffit à affirmer l'existence d'une hypotension orthostatique.

L'étude du rythme cardiaque montre une diminution de la variabilité sur le nyctémère chez la majorité des patients.

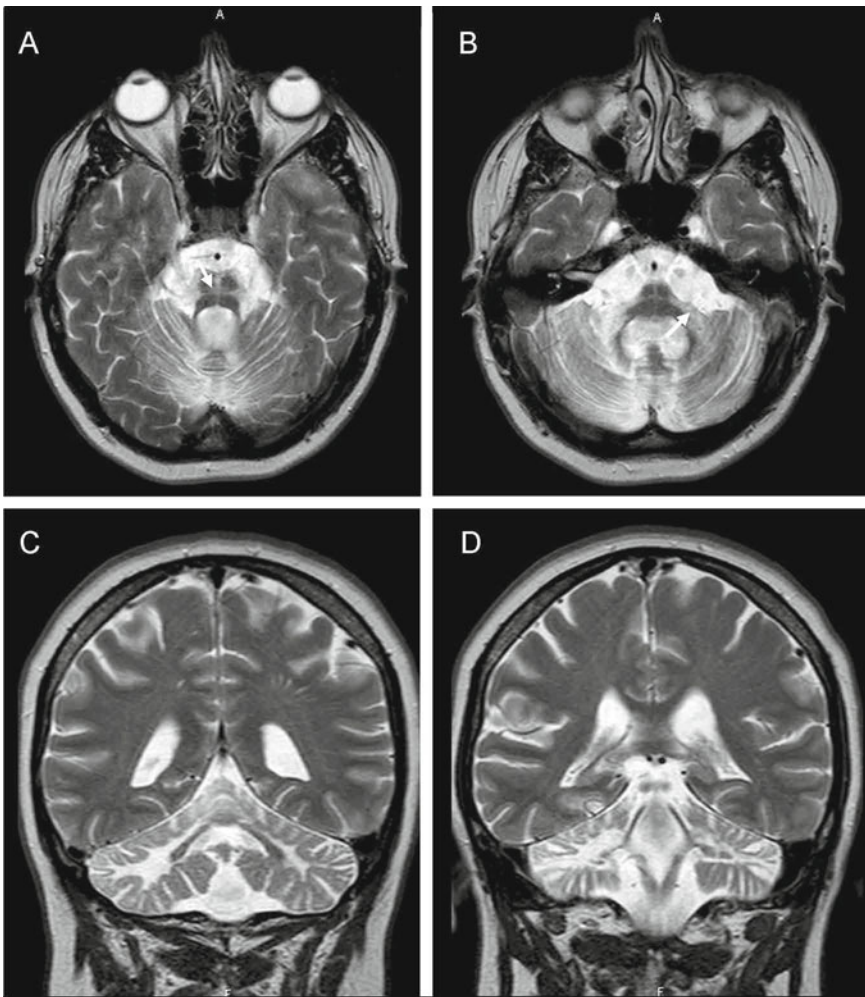
La scintigraphie au MIBG évalue la viabilité des neurones sympathiques postganglionnaires. La captation est moindre dans la maladie de Parkinson idiopathique que dans la MSA, qui affecte surtout les structures préganglionnaires (voir aussi « Diagnostic différentiel » ci-après).

## Imagerie cérébrale

L'IRM cérébrale montre une atrophie olivopontocérébelleuse qui prédomine dans le tronc cérébral, les pédoncules cérébelleux moyens et le cervelet. Les citernes prépontiques, le 4<sup>e</sup> ventricule et les sillons cérébelleux sont particulièrement marqués. Le « signe de la croix » se retrouve chez environ 4 patients sur 5 (fig. 1). Des anomalies de signaux des noyaux de la base sont fréquemment observées, notamment un hypersignal T2 à la partie externe du putamen. Une atrophie d'intensité variable existe aussi au niveau de la substance grise supratentorielle (notamment au niveau du cortex frontal, temporal et insulaire). L'imagerie de diffusion met en évidence une augmentation du coefficient apparent de diffusion au niveau du cervelet, du pédoncule cérébelleux moyen et du putamen. Ces modifications seraient corrélées à la durée de la maladie.

La spectroscopie IRM montre une chute du rapport NAA/Cr dans le cervelet, la protubérance, le putamen et le cortex frontal. Selon certains auteurs, le dysfonctionnement pontique est détecté par la spectroscopie RM avant l'apparition de l'atrophie. Le rapport Cho/Cr est diminué au niveau du cervelet et de la protubérance, le rapport ml/Cr étant quant à lui moins altéré.

Le PET-scan au fluorodéoxyglucose révèle un hypométabolisme cortical étendu, affectant d'abord le cortex frontal et pariétal, puis le cortex cérébral de manière plus diffuse. L'hypométabolisme s'étend au cervelet et à la protubérance, un hypométabolisme putaminal pouvant y être associé. Le SPECT (HMPAO) met en évidence une hypoperfusion du cervelet et de la protubérance. Le DAT-scan démontre une hypocaptation en faveur de la perte de transporteurs dopaminergiques dans le striatum.



**Fig. 1** – **A.** Atrophie ponto-cérébelleuse sévère avec « signe de croix » protubérantielle (flèche). **B.** Hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens (coupes axiales; pondération T2, flèche). **C-D.** Atrophie cérébelleuse marquée (coupes frontales; pondération T2).

Diagnostic différentiel

Le tableau III indique les principales maladies qui miment la MSA-C [1, 4]. Bien que cette dernière et l'ILOCA (SAOA, voir chapitre 16) puissent constituer des entités différentes, il n'est pas exclu qu'une transition existe entre l'ILOCA et la MSA-C chez certains patients. En effet, un sous-groupe de patients diagnostiqués comme présentant une ILOCA développe des signes évocateurs d'une MSA-C plus de dix années après le diagnostic initial d'ILOCA. Par ailleurs, les patients ILOCA peuvent présenter des signes de dysautonomie discrets qui ne sont pas nécessairement annonciateurs d'une évolution vers une MSA.

La réponse de l'hormone de croissance (GH) à l'arginine est anormale dans la MSA, en raison d'une atteinte des voies cholinergiques dans le système nerveux central. Ce test est utile pour le diagnostic différentiel avec la maladie de Parkinson idiopathique et l'ILOCA.

Le SPECT (MIBG) permet le diagnostic différentiel avec la maladie de Parkinson dans la majorité des cas lorsque des signes extrapyramidaux sont présents.

Tableau III – Diagnostic différentiel de la MSA.

ILOCA (SAOA)
Ataxie héréditaire de présentation pseudo-sporadique
Syndrome FXTAS
Maladie de Parkinson avec des signes de dysautonomie
Maladie à corps de Lewy
Paralysie supranucléaire progressive
Dysautonomie primaire

Traitement et pronostic

Le traitement demeure un traitement symptomatique (tableau IV). Les signes extrapyramidaux sont en général peu sensibles à la levodopa (L-Dopa). La symptomatologie peut néanmoins se détériorer à l'arrêt du traitement chez un patient apparemment non-répondeur.

Les patients qui développent des apnées du sommeil bénéficient d'une CPAP.

La rééducation intensive permet de maintenir l'autonomie du patient. Néanmoins, la majorité des patients perdent leur autonomie à la marche dans les cinq années après le début des symptômes. Le délai médian du décès est de neuf ans [1, 5].

Au-delà de la 5<sup>e</sup> année d'évolution, les patients ont des risques de chutes, de pneumopathies d'inhalation et de paralysie des cordes vocales. Une trachéostomie est souvent requise en cas de stridor.

Une étude récente suggère que l'administration de cellules souches mésenchymateuses autologues par voie intraveineuse ou intra-artérielle pourrait retarder la progression de la maladie [6]. Ces résultats doivent être confirmés.

**Tableau IV** – Traitement de la MSA.

Signes extrapyramidaux	
– Dysautonomie	Levodopa/agonistes dopaminergiques/amantadine
– Hypotension orthostatique	Bas élastiques, prise de sel, fludrocortisone, midodrine, L-DOPS, caféine, desmopressine, indométacine
– Atteinte urinaire	
• Hyperreflexie du détrusor	Oxybutinine, propanthéline
• Résidu vésical	Auto-sondage, cathéter sus-pubien
– Impuissance	Sildenafil, implant pénien
– Constipation	Régimes riche en fibres, boissons, laxatifs
Dysarthrie	Rééducation logopédique
Dysphagie	Régime approprié, gastrostomie percutanée
Difficultés à la marche	Rééducation posturale
Troubles du sommeil	Clonazepam, CPAP

\*Adapté de Manto, 2010.

## Références

1. Gilman S, Wenning GK, Low PA, *et al.* (2008) Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71(9): 670-6
2. Beck RO, Betts CD, Fowler CJ (1994) Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *J Urol* 151(5): 1336-41
3. Ferini-Strambi L, Marelli S (2012) Sleep dysfunction in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol* 14(5): 464-73
4. Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, *et al.* (2000) Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 175(1): 3-12
5. Watanabe H, Saito Y, Terao S, *et al.* (2002) Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125: 1070-83
6. Lee PH, Lee JE, Kim HS *et al.* (2012) A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 72(1): 32-40



Les ataxies sporadiques tardives d'étiologie indéterminée (ILOCA: *idiopathic late-onset cerebellar ataxia*) sont aussi nommées SAOA (*sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology*) [1, 2]. Elles se différencient de la MSA de type C, même si ces entités pourraient constituer les extrémités d'un même spectre dans certains cas. En effet, les patients présentant une ILOCA ne répondent pas aux critères de MSA (voir chapitre 15). Les tests génétiques actuellement disponibles demeurent négatifs. Par définition, les causes connues d'ataxie sporadique doivent être exclues pour envisager un diagnostic d'ILOCA. Compte tenu de l'absence de marqueurs biologiques ou radiologiques de la maladie, il ne peut donc s'agir que d'un diagnostic d'exclusion.

Il est possible qu'un sous-groupe de patients ILOCA soit en réalité porteur d'une mutation dans le cadre d'une ataxie récessive ou liée au chromosome X. De plus, l'hypothèse d'une maladie autosomale dominante de présentation tardive ne peut être formellement écartée, mais elle paraît peu probable.

Sur le plan épidémiologique, la prévalence est estimée entre 3 et 8 cas pour 100 000 habitants, avec une légère prépondérance masculine.

## Présentation clinique

Dans la grande majorité des cas, la maladie se déclare entre l'âge de 47 et 60 ans. Les patients se plaignent de maladresse des membres, de pertes d'équilibre et de difficultés pour articuler [2-4]. Une sensation de fatigue inhabituelle et persistante est parfois rapportée. Les signes cliniques sont dominés par les signes cérébelleux: atteinte oculomotrice (poursuite saccadée, *gaze-evoked nystagmus*, altération de la suppression du VOR), dysarthrie, dysmétrie des quatre membres, tremblement d'action (celui-ci est rarement sévère), ataxie de la marche. Des signes discrets et peu évolutifs d'atteinte pyramidale, lemniscale ou extrapyramidale sont observés chez un grand nombre de patients (tableau I). Ces signes peuvent prédominer au niveau d'un segment du corps ou dans un hémicorps. Une minorité de patients présente des signes de polyneuropathie modérée, avec une atteinte axonale ou axonale/démyélinisante confirmée par les examens neurophysiologiques. Les myoclonies sont rares. Une dysautonomie infraclinique est retrouvée chez plus de la moitié des patients. Plus d'un patient sur trois se plaint d'urgences

urinaires. Les signes de détérioration cognitive sont en général absents. Toutefois, un syndrome dysexécutif peut survenir.

**Tableau I** – Signes extracérébelleux associés à une ILOCA.

Signes pyramidaux
signe de Babinski
hyperréflexie myotatique
Signes d'atteinte des voies lemniscales
altération du sens de position et de la sensibilité vibratoire
Signes extrapyramidaux
chorée
dystonie
rigidité
Signes d'atteinte du système nerveux périphérique
aréflexie achilléenne
troubles sensitifs aux extrémités des membres inférieurs
amyotrophie des muscles distaux des membres inférieurs
Signes de détérioration cognitive (rares)

## Imagerie cérébrale

Contrairement à la MSA de type C qui affecte notamment le cervelet et le tronc cérébral, l'atrophie prédomine nettement au niveau cérébelleux dans l'ILOCA [5, 6]. Chez les patients présentant un syndrome cérébelleux cliniquement pur, l'atrophie est de type corticale. Néanmoins, des signes d'atteinte modérée du tronc cérébral et des pédoncules cérébelleux peuvent être mis en évidence par des techniques quantitatives d'évaluation de l'atrophie (analyse volumétrique). La substance blanche cérébelleuse n'est pas épargnée. Les études en IRM de diffusion montrent des anomalies combinées du cervelet et du tronc cérébral. Un hypométabolisme cérébelleux est détecté par le PET-scan cérébral au fluorodéoxyglucose. Cet hypométabolisme peut s'étendre ou non au tronc cérébral.

## Potentiels évoqués moteurs et somesthésiques

Les potentiels évoqués moteurs (obtenus par stimulation magnétique transcrânienne TMS) sont anormaux chez environ 1 patient sur 3. Ces anomalies ne sont pas corrélées aux déficits cliniques. Les potentiels évoqués somesthésiques (notamment par stimulation du nerf tibial postérieur) sont caractérisés par un retard de conduction central chez les patients ayant des signes cliniques d'atteinte lemniscale. La majoration des anomalies au cours du suivi du patient pourrait indiquer une évolution vers une MSA-C.

---

## Physiopathologie

La physiopathologie reste obscure. Les analyses neuropathologiques démontrent une atrophie cérébelleuse qui prédomine dans le cortex cérébelleux. L'olive bulbaire peut être affectée ou non.

---

## Traitement

Le traitement demeure conservateur. La rééducation motrice intensive, l'ergothérapie et l'orthophonie ralentissent la progression de la maladie et préviennent des complications secondaires.

La buspirone et la tandospirone pourraient améliorer les déficits posturaux de manière discrète voire modérée. Certains patients ne sont toutefois pas répondeurs. La mémantine pourrait ralentir la progression de la maladie.

Les patients ayant une labilité émotionnelle ou une dépression bénéficient de l'administration d'antidépresseurs.

En cas de risque de chute, l'usage d'une canne ou d'une tribune doit être encouragé dans les endroits à risque.

---

## Pronostic

La dégradation motrice est plus lente dans l'ILOCA comparativement à la MSA-C. La durée médiane de perte d'autonomie à la marche est de l'ordre de 11 années et la survie médiane estimée entre 20 et 25 ans dans la présentation cérébelleuse pure. La perte d'autonomie est en général sévère.

Un sous-groupe de patients ILOCA évolue vers une MSA-C plusieurs années après le début de la maladie. Néanmoins, certains patients ILOCA ont une dysautonomie modérée stable et insuffisante pour que les critères de MSA soient remplis.

---

## Références

1. Klockgether T (2012) Sporadic adult-onset ataxia of unknown etiology. *Handb Clin Neurol* 103: 253-62
2. Manto M (2010) *Cerebellar Disorders. A Practical Approach to Diagnosis and Management*. Cambridge University Press, Cambridge, UK
3. Fogel BL, Perlman S (2006) An approach to the patient with late-onset cerebellar ataxia. *Nat Clin Pract Neurol* 2(11): 629-35
4. Fogel BL, Lee JY, Lane J, *et al.* (2012) Mutations in rare ataxia genes are uncommon causes of sporadic cerebellar ataxia. *Mov Disord* 27(3): 442-6

5. Abele M, Minnerop M, Urbach H, *et al.* (2007) Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology: a clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol* 254(10): 1384-9
6. Berciano J, Boesch S, Pérez-Ramos JM, Wenning GK (2006) Olivopontocerebellar atrophy: toward a better nosological definition. *Mov Disord* 21(10): 1607-13

Le groupe des ataxies cérébelleuses autosomales récessives (ACARs) est caractérisé par un début précoce des symptômes et la fréquence de signes extracérébelleux, en particulier des signes témoignant d'une atteinte de la moelle épinière et des nerfs périphériques [1].

Le tableau I résume les gènes et *loci* impliqués dans les ACARs les plus fréquemment rencontrées.

**Tableau I** – Gènes impliqués dans les ACARs les plus communes.

Maladie	Gène	Locus
Ataxie de Friedreich	<i>FTX</i> (frataxine; expansion de triplets GAA)	9q13 9p23
Ataxie avec apraxie oculomotrice AOA1	<i>APT</i> X (aprataxine)*	9p13
Ataxie avec apraxie oculomotrice AOA2	<i>SEXT</i> (sénataxine)**	9q34
Ataxie-télangiectasies	<i>ATM</i>	11q22-23
Ataxie avec déficit en vitamine E (AVED)	<i>Alpha-TTP</i> (tocopherol transfer protein)	8q13
Abétalipoprotéïnémie	<i>MTP</i>	4q22
Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	<i>SACS</i> (sacsine)	13q11
Syndrome de Marinesco-Sjögren	<i>SIL1</i>	5q31
Maladie de Wilson	<i>ATP7B</i>	13q14
Xanthomatose cérébro-tendineuse	<i>CYP27</i> (stérol 27-hydroxylase)	2q33
Maladie de Refsum	<i>PHYH</i> (phytanoyl-CoA hydroxylase) <i>PEX</i>	10pter 7q21, 8q21, 22q11
Déficit en coenzyme Q10	<i>ADCK3</i> <i>PDSS1/2</i> <i>COQ2</i> <i>COQ9</i>	1q41
Gangliosidose GM2		5q13
ARCA de type 1	<i>SYNE1</i>	6q
EOCARR ( <i>early-onset cerebellar ataxia with retained reflexes</i> )		
Ataxie cérébelleuse avec hypogonadisme		
Ataxie associée à une mutation de l'anoctamine 10 (ANO10)		3p22

\*Possible association à un déficit en coenzyme Q10.

\*\*Une forme autosomale dominante cause une sclérose latérale amyotrophique (ALS).

Ataxie de Friedreich (FRDA)

C'est la plus fréquente des ACARs. La prévalence est de l'ordre de 2 à 3/100 000 habitants.

L'ataxie est multifactorielle: dégénérescence des ganglions rachidiens, de la colonne postérieure au niveau de la moelle, des voies spino-cérébelleuses et des noyaux cérébelleux. La maladie commence le plus souvent avant l'âge de 25 ans. Il existe néanmoins une forme tardive (LOFA: *late-onset Friedreich ataxia*) débutant au-delà de 25 ans.

Les principales caractéristiques phénotypiques sont mentionnées au tableau II [2]. Les réflexes myotatiques sont diminués/abolis chez la majorité des patients, mais ils demeurent présents chez un petit pourcentage de patients (FARR: *Friedreich ataxia with retained reflexes*). Des mouvements anormaux comme les myoclonies ou des mouvements choréiques surviennent plus rarement.

L'atrophie cérébelleuse est en général modérée alors que l'atrophie spinale est nette. Une neuropathie sensitive axonale est démontrée par l'examen neurophysiologique des membres inférieurs.

La maladie se complique d'une cardiomyopathie et d'un diabète de type II. Des signes musculosquelettiques sont souvent observés (*pes cavus*, scoliose).

La frataxine est une protéine mitochondriale dont les mutations s'accompagnent de dépôts de fer au sein des mitochondries et d'un stress oxydatif.

Plusieurs thérapies ont été proposées: antioxydants (idébénone), chélateurs du fer, dérivés de l'érythropoïétine (EPO).

Tableau II – Phénotype des ACARs.

Maladie	Présentation clinique
Ataxie de Friedreich	Ataxie cérébelleuse et proprioceptive <i>Square waves</i> Diminution des réflexes myotatiques Syndrome pyramidal avec signe de Babinski Déformations squelettiques ( <i>pes cavus</i> , scoliose) Surdité sensorielle Atrophie optique
Ataxie avec apraxie oculomotrice AOA1	Ataxie cérébelleuse Apraxie oculomotrice Chorée Dystonie Amyotrophie Hyporéflexie myotatique
Ataxie avec apraxie oculomotrice AOA2	Ataxie cérébelleuse Apraxie oculomotrice (25 % des cas) Déformations squelettiques Amyotrophie Hyporéflexie myotatique
Ataxie-télangiectasies	Ataxie cérébelleuse Télangiectasies conjonctivales Apraxie oculomotrice Dyskinésies, dystonie Hyporéflexie myotatique

Ataxie avec déficit en vitamine E (AVED)	Phénotype « Friedreich-like »
Abêtalipoprotéïnémie (Bassen-Kornzweig)	Ataxie cérébelleuse Hyporéflexie myotatique Amyotrophie Perte de la sensibilité proprioceptive Rétinite
Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)*	Ataxie cérébelleuse Signes pyramidaux (spasticité) Anomalies squelettiques des pieds Hyporéflexie myotatique Myélinisation anormale des fibres rétinienne
Syndrome de Marinesco-Sjögren	Ataxie cérébelleuse Retard mental Hyporéflexie myotatique
Maladie de Wilson	Ataxie cérébelleuse Tremblements Chorée Dystonie Désinhibition
Xanthomatose cérébro-tendineuse	Ataxie cérébelleuse Retard mental/démence Syndrome pyramidal Dyskinésies Xanthomes tendineux
Maladie de Refsum	Ataxie cérébelleuse Trouble du comportement Chute de l'acuité visuelle Anosmie Surdité Hyporéflexie myotatique
Déficit en coenzyme Q10	Ataxie cérébelleuse Tableau d'encéphalopathie chez l'enfant
Gangliosidose GM2	Ataxie cérébelleuse Troubles comportementaux Spasticité Épilepsie Myoclonies Dystonie Signes d'atteinte de motoneurones inférieurs Déficits sensitifs
ARCA de type 1	Ataxie cérébelleuse Possible hyperréflexie myotatique
EOCARR ( <i>Early-onset cerebellar ataxia with retained reflexes</i> )	Ataxie cérébelleuse Signes pyramidaux Diminution de la sensibilité tactile/proprioceptive Atteinte cognitive
Ataxie cérébelleuse avec hypogonadisme	Ataxie cérébelleuse Hyperréflexie myotatique Retard mental Incontinence urinaire
Ataxie associée à une mutation de l'anoctamine 10 (ANO10)	Ataxie cérébelleuse Hyperréflexie myotatique Possible signe de Babinski Possible retard mental modéré

\*Voir aussi tableau de diagnostic différentiel des ataxies récessives spastiques.



## Ataxies avec apraxie oculomotrice (AOAs)

L'AOA de type 1 est la plus fréquente des ataxies récessives au Japon. Sa prévalence relative est également élevée au Portugal. La maladie débute typiquement avant l'âge de 6 ans. Les signes oculomoteurs les plus fréquents sont le *gaze-evoked nystagmus*, l'apraxie oculomotrice, la poursuite saccadée, l'instabilité de fixation et le clignement excessif. Lorsque la maladie progresse, une paralysie du regard vertical peut survenir. L'atrophie implique le cervelet et le tronc cérébral. Sur le plan biologique, l'association d'une hypoalbuminémie et d'une hypercholestérolémie est suggestive. Une neuropathie axonale est fréquemment présente.

L'AOA de type 2 débute en général entre 9 et 22 ans. En raison de la neuropathie périphérique et des déformations squelettiques, la maladie peut mimer une ataxie de Friedreich. Les taux d'alpha-fœtoprotéine et de créatine kinase sont élevés dans le sérum.

## Ataxie-télangiectasies

La prévalence de la maladie est estimée à 1 cas pour 100 000 naissances. L'ataxie commence dès l'âge de 3 ans et la plupart des patients décèdent durant la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> décennie. En général, l'autonomie à la marche disparaît dès l'âge de 10 ans. Les télangiectasies oculaires, faciales ou de l'oreille apparaissent chez plus de 90 % des patients durant la première décennie. Les anomalies oculomotrices sont très variables. L'apraxie oculomotrice peut simuler une ophtalmoparésie. L'amyotrophie des extrémités est très variable. Le retard de croissance est fréquent. Les patients ont un risque accru de néoplasies (notamment les leucémies, les lymphomes et le cancer du sein). Ils sont particulièrement sensibles à l'irradiation (dès lors, l'exposition à des irradiations dans le cadre d'examens médicaux tel que le CT-scanner doit être particulièrement attentive) et développent fréquemment une intolérance à la chimiothérapie. Le déficit de l'immunité humorale est associé à une augmentation des infections des voies aériennes supérieures, pouvant déboucher sur une affection bronchopulmonaire chronique. Les taux sanguins d'immunoglobulines (IgA, IgE, IgG2) sont diminués, alors que les taux sériques d'alpha-fœtoprotéine sont augmentés. L'incidence du diabète insulino-résistant est accrue. L'IRM cérébrale retrouve une atrophie cérébelleuse.

La forme variante est moins sévère et de meilleur pronostic. Les télangiectasies sont absentes. Le risque d'infections et de néoplasie n'est pas augmenté.

Le traitement proposé aux patients souffrant d'une ataxie-télangiectasies est résumé au tableau III.

**Tableau III** – Prise en charge dans l'ataxie-télangiectasies.

Rééducation locomotrice et logopédique
Anticholinergiques (symptômes extrapyramidaux; hyperactivité du détrusor)
Suppléments d'anti-oxydants (acide lipoiique)
Prise en charge du diabète insulino-résistant
Administration d'immunoglobulines
Prévention des infections respiratoires (aérosols, kinésithérapie)
Supplémentation hormonale (hypogonadisme)
Protection solaire

## Ataxie avec déficit en vitamine E (AVED)

La maladie commence en général avant l'âge de 18 ans. Elle mime une ataxie de Friedreich, mais la cardiomyopathie est plus rare tandis que le diabète est en général absent. Les attitudes dystoniques sont plus fréquentes dans l'AVED que dans l'ataxie de Friedreich. L'incidence de la rétinite pigmentaire est accrue chez les patients japonais.

Il existe un déficit en protéine de transfert de l'alpha-tocophérol (alpha-TTP). L'alpha-TTP permet l'incorporation de l'alpha-tocophérol au sein des VLDL de sorte que les taux sanguins de vitamine E sont diminués ou effondrés dans l'AVED.

Il faut mentionner que le déficit sanguin en vitamine E peut être consécutif à une pathologie digestive (syndrome de malabsorption; voir aussi abêtalipoprotéïnémie), les autres vitamines liposolubles étant alors également déficientes.

Outre une neuropathie axonale sensitive, les examens neurophysiologiques montrent un net ralentissement du temps de conduction central aux potentiels évoqués somesthésiques.

L'administration de vitamine E permet de bloquer la progression de la maladie et même parfois de réduire la symptomatologie. Il importe donc que le diagnostic soit posé le plus précocement possible.

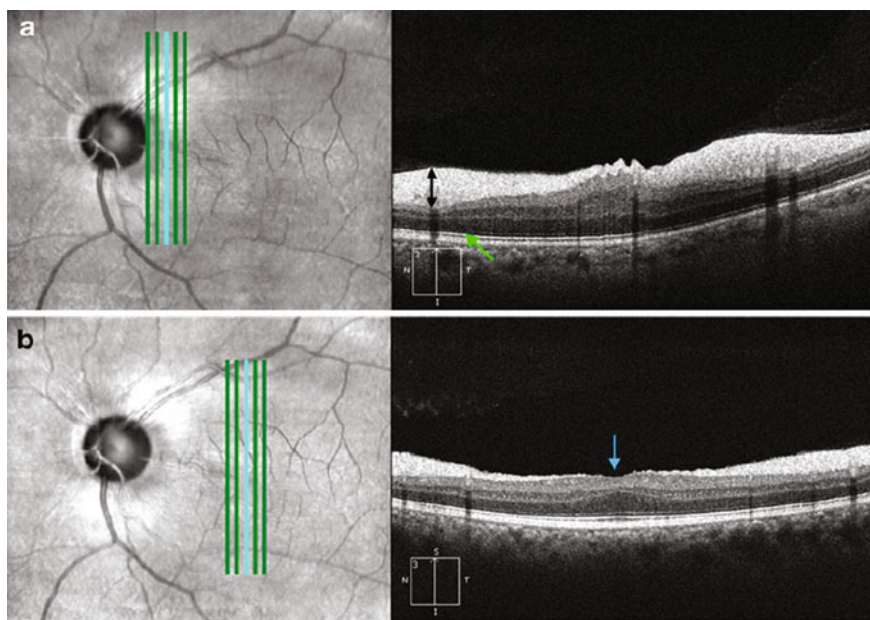
## Abêtalipoprotéïnémie (maladie de Bassen-Kornzweig)

Elle commence entre l'âge de 4 et 15 ans. Un syndrome de malabsorption se manifeste souvent par une diarrhée chronique dans la petite enfance. Le phénotype peut mimer une ataxie de Friedreich. La rétinite pigmentaire est commune. L'examen hématologique révèle la présence d'acanthocytes. Les taux sanguins de LDL, VLDL et triglycérides sont diminués en raison de l'altération de la protéine MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*: transport des triglycérides, esters de cholestérol et phospholipides). Le traitement comprend un régime pauvre en graisses, l'administration de triglycérides à chaîne moyenne et d'acides gras essentiels, des suppléments de vitamines E, A et K.

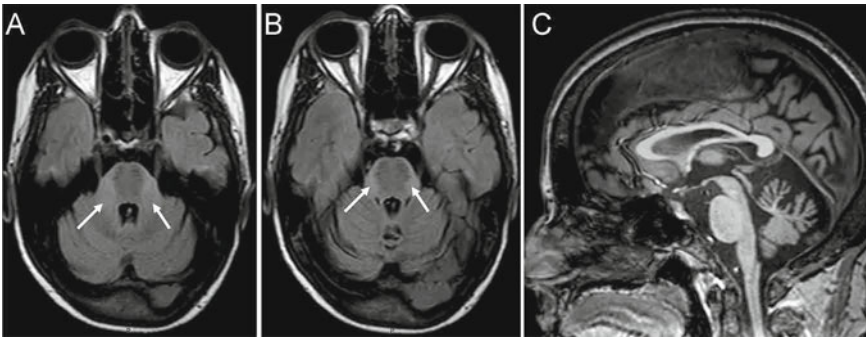
## Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)

Initialement décrite au Québec, elle est actuellement rencontrée dans de nombreux pays. Elle débute entre la petite enfance et l'adolescence par un tableau clinique plus hétérogène qu'initialement rapporté. Il comporte un syndrome cérébelleux, une spasticité, et une amyotrophie des extrémités (en relation avec une neuropathie distale) avec déformations articulaires (*pes cavus*, orteils « en marteau ») [3, 4]. Les troubles de la marche sont évidents dès l'âge de 2 ans. Une hypermyélinisation des voies rétiniennes avec gonflement de la zone péripapillaire peut être objectivée à la fundoscopie. La tomographie à cohérence optique (OCT) constitue une technique non invasive utile pour le diagnostic (fig. 1). L'IRM cérébrale montre des signes d'atrophie cérébelleuse, associée ou non à une atrophie spinale. Des hypersignaux peuvent être détectés au niveau des pédoncules cérébelleux moyens (fig. 2). La plupart des patients sont en chaise roulante durant la 4<sup>e</sup> décennie et la plupart décèdent durant la décennie suivante. Le prolapsus de la valve mitrale est présent une fois sur deux. Outre l'ataxie de Friedreich, l'ARSACS doit être distinguée des autres formes d'ataxie spastique incluant les paraplégies spastiques héréditaires de transmission récessive.

Le baclofène ou la tizanidine permettent de réduire la spasticité et de prévenir l'apparition de contractures au niveau des membres.



**Fig. 1** – Apport de la technique OCT dans le diagnostic de l'ARSACS. **a.** Hypertrophie de la couche des fibres optiques (flèche noire) avec absence d'atténuation des couches profondes de la rétine (flèche verte). **b.** La fovéa a un aspect « comblé » (absence de dépression). (D'après Desserre J, Devos D, Sauatière BG, *et al.* (2011) Thickening of peripapillary retinal fibers for the diagnosis of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Cerebellum* 10(4): 758-62. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)



**Fig. 2 – ARSACS.** Hypersignal latéro-pontique s'étendant aux pédoncules cérébelleux moyens. (A-B. Coupes axiales, Flair) et nette atrophie vermienne (C. Coupe sagittale, T1).

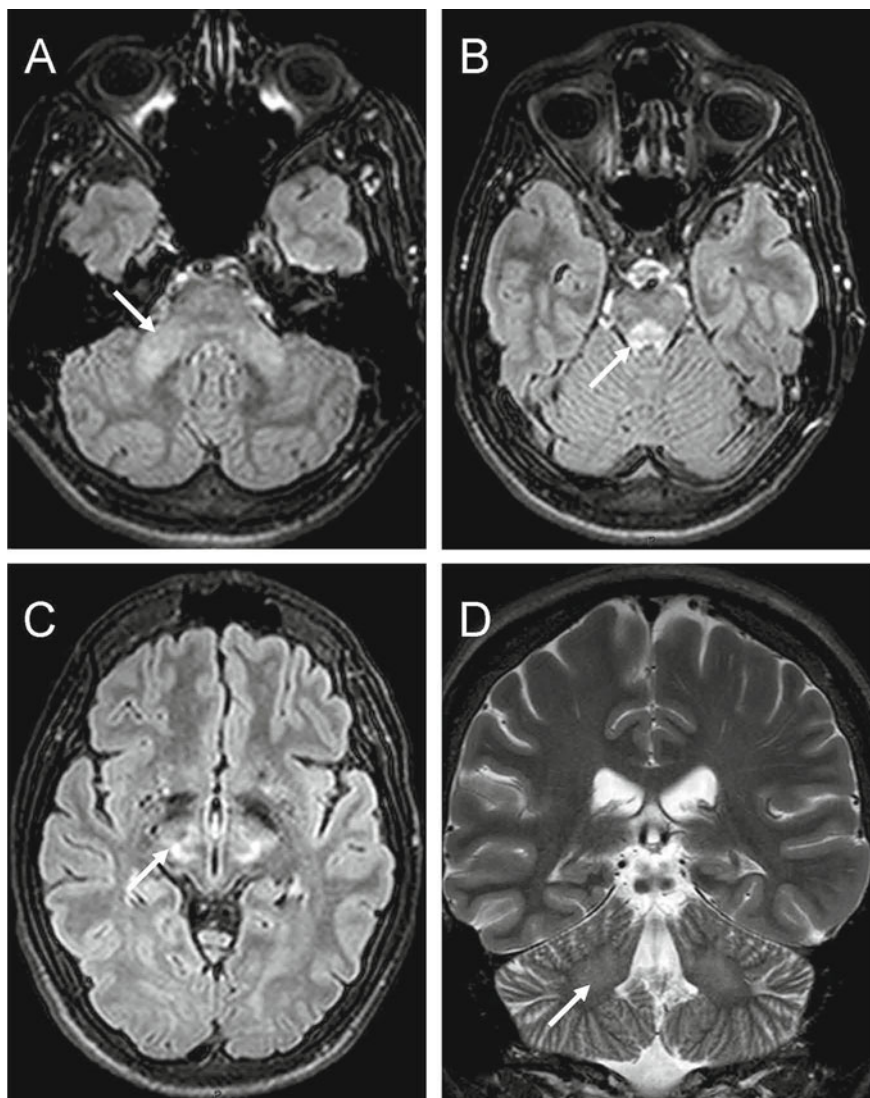
## Syndrome de Marinesco-Sjögren

Les symptômes apparaissent dans l'enfance. Les patients ont une petite taille et souvent une microcéphalie. L'ataxie est associée à un retard mental, des signes de myopathie et une aréflexie myotatique. Une cataracte est fréquemment retrouvée. Les prises de sang montrent une élévation des taux de créatine kinase (épisodes de rhabdomyolyse) et un hypogonadisme hypergonadotrope à des degrés variables. Une neuropathie périphérique démyélinisante est commune. Le traitement inclut la cure de la cataracte et une supplémentation hormonale.

## Maladie de Wilson

La prévalence mondiale est estimée à 30 cas/million d'habitants. Elle est plus élevée en Sardaigne. Plus de la moitié des patients se plaignent de tremblements. Les signes cliniques les plus fréquents sont, outre les tremblements, le parkinsonisme, la dystonie, les manifestations psychiatriques et l'ataxie. Un anneau de Kayser-Fleischer est retrouvé chez 90 % des patients. Les patients risquent de développer une atteinte hépatique et une forme fulminante d'hépatite peut survenir entre la 1<sup>re</sup> et la 5<sup>e</sup> décennie. La maladie peut également se compliquer de néphrocalcinose. De plus, l'accumulation de cuivre peut concerner aussi les articulations. L'IRM cérébrale montre une atrophie cérébelleuse chez un patient sur deux. Les anomalies de signal sont fréquentes (putamen, substance blanche périventriculaire, thalamus, pédoncules cérébelleux moyens, tectum... voir fig. 3). L'étendue et la multiplicité des lésions sont corrélées aux déficits cliniques. Le « signe de la face de Panda » (mésencéphale, en pondération T2) est présent chez 10 % des patients. De manière caractéristique, les taux sanguins de céruloplasmine sont diminués

et la cuprurie de 24 heures est augmentée. Les dépôts de cuivre peuvent par ailleurs être démontrés par la biopsie hépatique. La maladie est potentiellement curable (chélateurs de fer, acétate/sulfate de zinc). La transplantation hépatique doit être considérée en cas d'hépatite fulminante.



**Fig. 3** – Maladie de Wilson. Hypersignaux des pédoncules cérébelleux moyens, du tectum mésencéphalique et de la jonction mésencéphalo-diencéphalique (A-C. Coupes axiales, séquence Flair). Hypersignaux de la substance blanche périnucléaire (D. Coupe frontale, pondération T2 – voir flèche).

La maladie de Wilson doit être distinguée de l'acéruлоplasminémie (locus 3q23), qui se manifeste le plus souvent entre l'âge de 30 et 50 ans. La symptomatologie est dominée par une détérioration cognitive, des signes

extrapyramidaux et une ataxie cérébelleuse. La dégénérescence rétinienne et le diabète de type 2 sont fréquents. L'IRM cérébrale montre des hyposignaux T2 au niveau des noyaux de la base, des noyaux dentelés et du foie. L'examen sanguin montre un effondrement des taux sanguins de céruloplasmine, une diminution des taux de fer contrastant avec une hyperferritinémie. L'anémie microcytaire est fréquente. Le traitement repose sur l'administration de chélateurs du fer.

---

## Xanthomatose cérébro-tendineuse

La prévalence est de 1/50 000 chez les Caucasiens. Les symptômes neurologiques surviennent en général en présence d'une xanthomatose des tendons (tendon d'Achille, tendons des coudes) et dans un contexte de symptômes digestifs (diarrhée précoce, ictère). Les symptômes psychiatriques peuvent être à l'avant-plan. La cataracte et la polyneuropathie sont fréquentes. Le risque d'accidents coronariens est accru. L'IRM cérébrale montre des hypersignaux T2 des noyaux dentelés et de la substance blanche supratentorielle. Les taux sanguin et urinaire de cholestanol sont augmentés. Le traitement par inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) et acide chénodésoxycholique (inhibe la 7-alpha-hydroxylase) améliore les symptômes. La transplantation hépatique est envisagée dans des cas sélectionnés.

---

## Maladie de Refsum

L'âge de début de la maladie est très variable, depuis la petite enfance jusqu'à l'âge de 50 ans. Les patients se plaignent souvent d'une perte de l'acuité visuelle ou de cécité nocturne (héméralopie due à une rétinite pigmentaire), et présentent divers degrés d'anosmie. Une polyneuropathie est fréquemment démontrée par les examens neurophysiologiques. La maladie mime dans certains cas un syndrome de Guillain-Barré. Des malformations osseuses touchent, en particulier, les doigts et les orteils. L'ichtyose est évocatrice. Les taux d'acide phytanique dans le sang sont augmentés, mais cette anomalie n'est pas spécifique. Une hyperprotéïnorachie est fréquemment détectée dans le LCR. La forme infantile est caractérisée par un dysmorphisme facial, une surdité, un retard de croissance et une hépatomégalie.

La maladie de Refsum est une cause de décès par atteinte cardiaque (cardiomyopathie) si le traitement n'est pas instauré rapidement. La thérapie est basée sur un régime pauvre en acide phytanique. La plasmaphérèse permet également de réduire les taux sanguins.



---

## Déficit en coenzyme Q10

La maladie prédomine chez l'enfant. Plusieurs phénotypes ont été décrits. La forme ataxique commence dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. Une forme tardive associée à un hypogonadisme hypergonadotrope a également été rapportée. Les concentrations en coenzyme Q10 au niveau du muscle squelettique et des fibroblastes sont diminuées. Malheureusement, les dosages sanguins reflètent mal les concentrations tissulaires. Une atrophie pancérébelleuse est visualisée en l'IRM. La supplémentation en coenzyme Q10 améliore la symptomatologie chez une fraction des patients atteints.

---

## Gangliosidose GM2 et maladie de Niemann-Pick type C

La gangliosidose GM2 est liée à un déficit en hexosaminidase (enzyme de la catabolisation des gangliosides). L'ataxie se rencontre dans la forme juvénile ou adulte. Le tableau clinique peut mimer une ataxie de Friedreich.

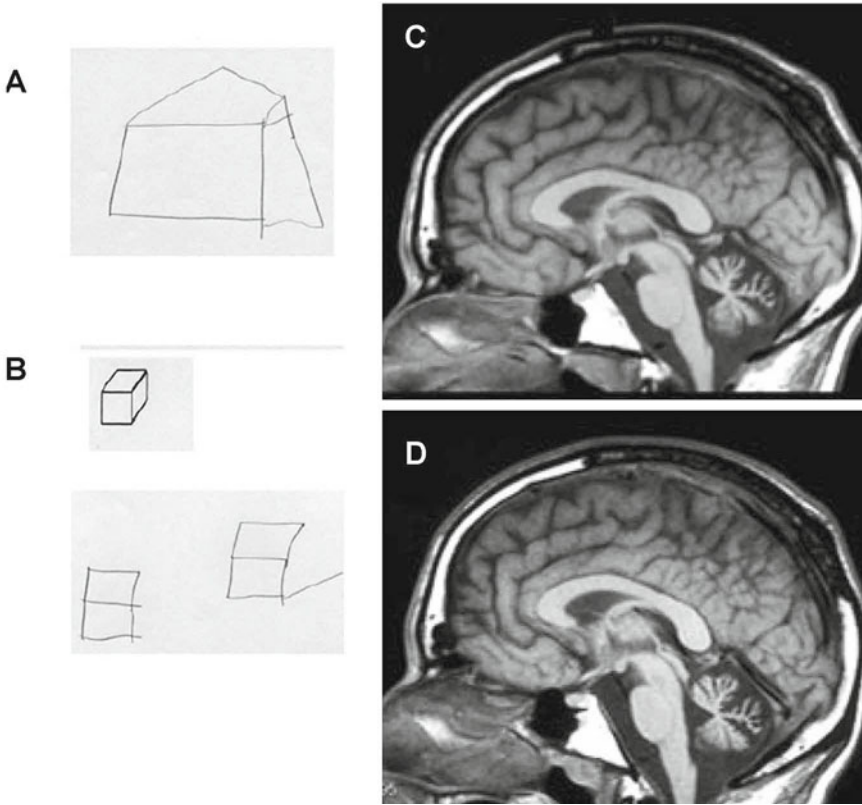
La gangliosidose GM2 ne doit pas être confondue avec la maladie de Niemann-Pick type C (mutation du gène *NPC1* ou *NPC2*), qui peut également se révéler par une ataxie cérébelleuse à l'avant-plan [5]. Il y a souvent une notion de jaunisse néonatale, d'hépatosplénomégalie et de symptômes pulmonaires. Le syndrome cérébelleux est associé à une paralysie supranucléaire verticale et une cataplexie. La maladie peut se manifester sous la forme d'un syndrome frontal marqué. L'IRM cérébrale met en évidence une atrophie corticale, souvent associée à une atrophie modérée du cervelet. La pathologie est stabilisée avec la prise de miglustat chez environ 75 % des patients.

---

## ARCA de type 1

La maladie a été identifiée au Canada (région de la Beauce). Le syndrome cérébelleux débute à l'âge adulte et progresse lentement [6], par des déficits attentionnels, de la mémoire de travail sur matériel verbal et des difficultés pour réaliser des tâches visuo-constructives (fig. 4) en l'absence d'évolution vers un syndrome cérébelleux cognitif affectif (SCCA, voir chapitre 5) ou de symptômes psychiatriques. L'atrophie cérébelleuse est diffuse.





**Fig. 4** – ARCA type 1 démontrée par analyse génétique. Images sur la gauche: anomalies visuospatiales. **A.** Dessin libre d'un cube. **B.** Anomalies de recopiage du cube présenté sur la feuille. **C-D.** IRM en coupes sagittales T1. Évolution sur cinq années d'intervalle entre les deux clichés. (D'après Laforce R Jr, Buteau JP, Bouchard JP, *et al.* (2010) Cognitive impairment in ARCA-1, a newly discovered pure cerebellar ataxia syndrome. *Cerebellum* 9(3): 443-53. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

## **EOCARR (*Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes*)**

La prévalence est de l'ordre de 1/100 000. La maladie débute durant les deux premières décennies par des difficultés à la marche. Le taux de consanguinité est estimé entre 15 et 40 %. Il s'agit d'un syndrome qui doit être distingué de l'ataxie de Friedreich avec préservation des réflexes myotatiques (FARR). Outre la préservation des réflexes myotatiques (en particulier les réflexes rotuliens, la préservation des réflexes achilléens étant inconstante), on note l'absence de cardiomyopathie hypertrophique et de diabète de type 2. Les déformations squelettiques sont plus rares que dans l'ataxie de Friedreich. L'IRM cérébrale montre une atrophie cérébelleuse qui prédomine dans le vermis et s'étend au tronc cérébral dans 30 % des cas. Une polyné-

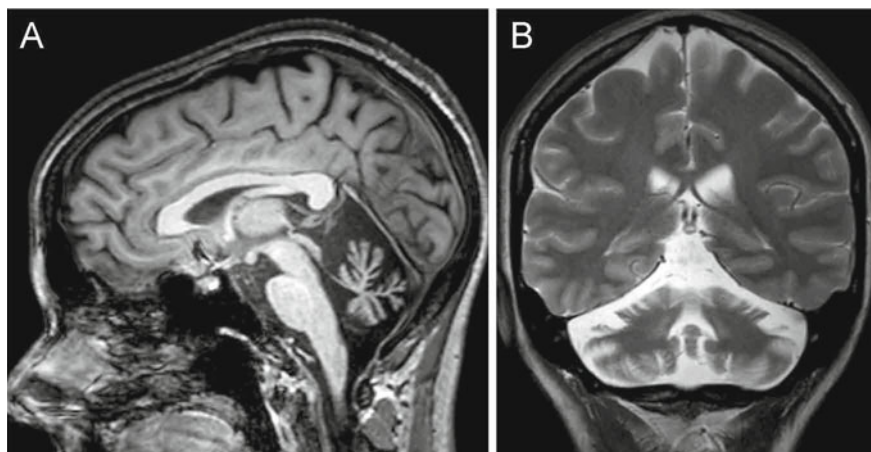
vrite axonale est détectée dans 50 % des cas, surtout pour les fibres sensibles. Le pronostic est meilleur que dans l'ataxie de Friedreich.

### Ataxie cérébelleuse avec hypogonadisme

L'ataxie entre dans le cadre d'une ataxie dite de Holmes ou d'un syndrome de Boucher-Neuhäuser (triade ataxie spinocérébelleuse, dystrophie chorioretinienne et hypogonadisme hypogonadotrope). Les taux sanguins de LH et FSH sont diminués et les réponses aux tests de stimulation hypophysaire sont anormales. Le traitement de substitution hormonale peut restaurer la fertilité.

### Ataxie associée à une mutation de l'anoctamine 10 (ANO10)

L'ataxie débute entre l'adolescence et l'âge de 45 ans par des signes extra-cérébelleux. Les signes suivants sont parfois présents : retard mental modéré, signes pyramidaux, signes d'atteinte du motoneurone inférieur. L'atrophie cérébelleuse est sévère à l'IRM (fig. 5). Une dysfonction d'un canal chlore activé par le calcium pourrait être en cause.



**Fig. 5** – Ataxie associée à une mutation ANO10. Atrophie vermiennne sévère (A : coupe sagittale en pondération T1), associée à une atrophie des hémisphères cérébelleux (B : coupe frontale en pondération T2).

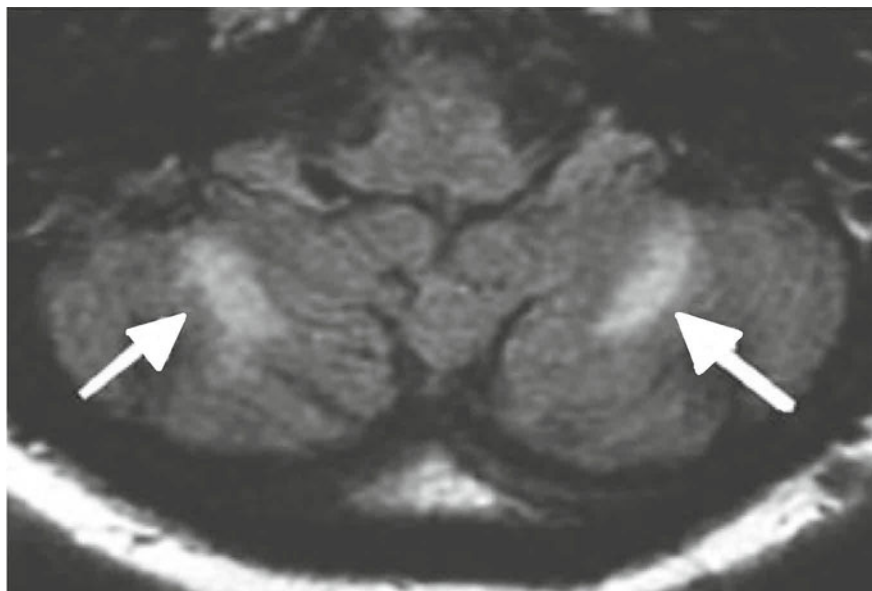
## Références

1. Vermeer S, van de Warrenburg BP, Willemsen MA, *et al.* (2011) Autosomal recessive cerebellar ataxias: the current state of affairs. *J Med Genet* 48(10): 651-9
2. Palau F, Espinós C (2006) Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 1: 47
3. de Bot ST, Willemsen MA, Vermeer S, *et al.* (2012) Reviewing the genetic causes of spastic-ataxias. *Neurology* 79(14): 1507-14
4. Desserre J, Devos D, Sautière BG, *et al.* (2011) Thickening of peripapillar retinal fibers for the diagnosis of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Cerebellum* 10(4): 758-62
5. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, *et al.* (2009) Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 98(3): 243-9
6. Laforce R Jr, Buteau JP, Bouchard JP, *et al.* (2010) Cognitive impairment in ARCA-1, a newly discovered pure cerebellar ataxia syndrome. *Cerebellum* 9(3): 443-53

L'ataxie cérébelleuse est un symptôme relativement fréquent au cours de plusieurs leucoencéphalopathies (tableau I). La cause en est souvent un désordre métabolique. L'ataxie évolue de manière lentement progressive ou par des épisodes de détérioration évoquant des crises suivies de rémission partielle.

Les maladies mitochondriales touchent la substance blanche cérébelleuse. Plusieurs d'entre elles peuvent être classées dans les leucoencéphalopathies ataxiques. La figure 1 illustre une atteinte de la substance blanche associée à une mutation de la polymérase gamma (POLG) [1]. Une atrophie cérébelleuse modérée peut survenir. Le phénotype de cette affection inclut une ophtalmoplégie, une polyneuropathie axonale sensitive, ainsi que des crises d'épilepsie et des mouvements anormaux hyperkinétiques (chorée, dystonie, myoclonies).

Les intoxications atteignent la substance blanche cérébelleuse. Elles sont discutées au chapitre 8.



**Fig. 1** – Lésions hyperintenses bilatérales (séquence T2-Flair) de la substance blanche cérébelleuse (flèches) chez un patient de 40 ans ayant une durée de maladie de 28 années et présentant une mutation POLG. (D'après Synofzik M, Srulijes K, Godau J, *et al.* (2012) Characterizing POLG ataxia: clinics, electrophysiology and imaging. *Cerebellum* 11(4): 1002-11. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

**Tableau I** – Leucoencéphalopathies associées à une ataxie cérébelleuse.

Leucodystrophie métachromatique
Leucoencéphalopathie mégalencéphalique
Syndrome 4H
Maladie de Pelizaeus-Merzbacher
Syndrome d'atteinte évanescence de la substance blanche (CACH : <i>childhood ataxia and central hypomyelination</i> )
Maladies mitochondriales

## Leucodystrophie métachromatique

La marche instable ou ataxique est souvent le symptôme inaugural de la forme infantile. L'ataxie est liée à une atteinte mixte (atteinte du cervelet et neuropathie périphérique). Les patients développent ensuite une dysarthrie, puis une tétraparésie spastique souvent combinée à des crises d'épilepsie [2]. L'évolution moins rapide dans la forme juvénile se caractérise par une association de signes pyramidaux, d'ataxie cérébelleuse et une atteinte des nerfs périphériques. La forme adulte comprend en général une détérioration cognitive, souvent associée à des troubles du comportement. L'ataxie cérébelleuse est plus tardive. L'IRM est caractérisée par des hypersignaux de la substance blanche. Le corps calleux est souvent atteint. L'aspect tigroïde de la substance blanche est évocateur. L'évolution radiologique est marquée par l'apparition progressive d'une atrophie cérébelleuse. Le dosage sanguin de l'activité enzymatique montre une déficience pour l'arylsulfatase A. Les sulfatides s'accumulent dans les lysosomes. Les taux urinaires sont augmentés.

## Leucoencéphalopathie mégalencéphalique

La maladie est caractérisée par une macrocéphalie apparaissant dès le premier trimestre. Le début de la marche est tardif. La déambulation est ataxique. Les enfants perdent leur autonomie motrice à la fin de la première décennie. Les crises d'épilepsie sont fréquentes. Elles peuvent être déclenchées par un traumatisme crânien mineur. L'IRM est essentielle pour le diagnostic. Elle montre un gonflement de la substance blanche, principalement à l'étage supratentorial ainsi que des kystes sous-corticaux au sein des lobes temporaux.

La maladie doit être distinguée des autres leucoencéphalopathies associées à une macrocéphalie, comme la maladie d'Alexander, de Canavan ou l'acidurie glutarique [3].

---

## Syndrome 4H

Il associe une hypomyélinisation, un hypogonadisme hypogonadotrope et une hypodontie [4]. Les enfants ont une marche hésitante dès l'âge de 2 ans. Le syndrome cérébelleux a une évolution lentement progressive. Vers l'âge de 10 ans, des signes pyramidaux apparaissent. Les enfants ont une petite taille et développent souvent une myopie. L'IRM cérébrale montre un hypersignal T2 de la substance blanche. L'atrophie cérébelleuse est précoce.

---

## Maladie de Pelizaeus-Merzbacher

Elle affecte les garçons (atteinte du gène *PLP1*, *Xq22.2*). Le premier déficit est souvent un nystagmus pendulaire s'installant durant les premières semaines après la naissance, dans un contexte d'hypotonie. Les enfants développent une instabilité axiale, une hyperreflexie myotatique et des signes extrapyramidaux. Le retard mental est habituel. L'IRM révèle une atteinte diffuse de la substance blanche en hypersignal T2 (hypomyélinisation de la substance blanche). L'hypersignal s'étend à la substance blanche du cervelet et du tronc cérébral. Les potentiels évoqués (somesthésiques, auditifs, visuels) montrent des retards de la conduction intracérébrale. La forme « Pelizaeus-Merzbacher like » est caractérisée par des signes cérébelleux marqués et une détérioration plus rapide vers un état d'ataxie spastique. Les crises d'épilepsie sont fréquentes.

---

## Syndrome d'atteinte évanescence de la substance blanche

Les symptômes apparaissent entre l'âge de 3 et 6 ans. Les enfants développent une ataxie spastique. Les traumatismes crâniens mineurs et les infections sont des facteurs d'aggravation. Ils peuvent déclencher des crises d'épilepsie. L'IRM cérébrale montre des altérations de la substance blanche (hypersignaux T2, avec raréfaction au cours de la progression de la maladie et dégénérescence kystique).

---

## Références

1. Synofzik M, Srulijes K, Godau J, *et al.* (2012) Characterizing POLG ataxia: clinics, electrophysiology and imaging. *Cerebellum* 11(4): 1002-11
2. Groeschel S, I Dali C, Clas P, *et al.* (2012) Cerebral gray and white matter changes and clinical course in metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 79(16): 1662-70

3. Renaud DL (2012) Leukoencephalopathies associated with macrocephaly. *Semin Neurol* 32(1): 34-41
4. Potic A, Brais B, Choquet K, *et al.* (2012) 4H syndrome with late-onset growth hormone deficiency caused by POLR3A mutations. *Arch Neurol* 69(7): 920-3



Ce groupe de maladies est caractérisé par des malformations de la peau et du système nerveux central/périphérique d'origine ectodermique [1]. Les principales phacomatoses avec ataxie cérébelleuse sont citées dans le tableau I. L'ataxie-télangiectasies est discutée au chapitre 17.

**Tableau I** – Phacomatoses affectant le cervelet.

Neurofibromatose de type 1 (NF1 ; maladie de von Recklinghausen)
Neurofibromatose de type 2 (NF2)
Maladie de von Hippel-Lindau
Complexe de la sclérose tubéreuse
Maladie de Sturge-Weber

**Neurofibromatose de type 1**

Son incidence est de 1/4 500. Elle se transmet sur le mode autosomal dominant. La variabilité phénotypique est assez grande [2]. Le retard mental est fréquent. Les lésions cutanées de type « café-au-lait » sont détectées dès les premiers mois de la vie. Leur nombre doit être au minimum de six. Les neurofibromes peuvent être nodulaires ou plexiformes. Les patients risquent de développer des tumeurs cérébrales, en particulier des gliomes des voies optiques ou du tronc cérébral. L'IRM cérébrale montre souvent de multiples lésions en hypersignal T2 chez les enfants, pouvant atteindre les noyaux dentelés. Elles ont tendance à régresser après l'adolescence. Le risque d'anévrismes intracrâniens est accru au cours de la NF1.

**Neurofibromatose de type 2**

Son incidence est plus faible. La transmission est également dominante. L'atteinte cutanée est en général minime. La NF2 est caractérisée par des schwannomes multiples, en particulier des nerfs vestibulaires. Cette localisation explique la plainte commune de perte d'acuité auditive. Le nerf trijumeau et les nerfs rachidiens sont parfois le siège de tumeurs. Les schwannomes vestibulaires exercent un effet de masse sur les tissus environnants, notamment au niveau de l'angle pontocérébelleux, mais leur potentiel de malignité reste faible. L'incidence des méningiomes et des épéndymomes est majorée.

## Maladie de von Hippel-Lindau

L'incidence est de l'ordre de 1/40 000. La maladie est caractérisée par des hémangioblastomes de la rétine, du cervelet, du tronc cérébral ou de la moelle épinière, s'accompagnant d'un risque de saignement. Le risque hémorragique (voir aussi chapitres 9 et 11) est plus faible si la taille de l'hémangioblastome est < 1,5 cm. L'hémangioblastome cérébelleux est solitaire ou multiple. Dans ce dernier cas, la maladie est souvent plus complexe (atteintes de multiples organes: phéochromocytomes, tumeurs rénales qui sont une des causes principales de décès...). Un patient sur trois est porteur d'une polyglobulie. L'exérèse chirurgicale de l'hémangioblastome cérébelleux est recommandée, mais la tumeur récidive dans 20 à 30 % des cas.

## Complexe de la sclérose tubéreuse

La prévalence est de l'ordre de 1 cas/8 000. La maladie se transmet de manière dominante. Les patients ont un retard mental et font des crises d'épilepsie. Quasiment tous les patients présentent des tubers corticaux et des nodules sous-épendymaires. Les bandes gliales sont habituelles. Les astrocytomes géants peuvent se compliquer d'hydrocéphalie. Les tubers du cervelet ont une base d'implantation plus large que les tubers localisés en région supratentorielle. Les angiofibromes faciaux sont très suggestifs. D'autres organes peuvent être également touchés.

## Maladie de Sturge-Weber

La prévalence est estimée à 1/45 000. Le mode de transmission est incertain. La maladie se définit par une angiomatose affectant le visage (en particulier dans les territoires des branches ophtalmiques et maxillaire supérieure du nerf trijumeau), la choroïde et la pie-mère (angiomatose leptoméningée) [3]. La plupart des patients ont une histoire d'épilepsie et de retard mental. Les déficits du champ visuels sont très fréquents.

## Références

1. Kurlmann G (2012) Neurocutaneous syndromes. *Handb Clin Neurol* 108: 513-33
2. Wessel LE, Gao F, Gutmann DH, Dunn CM (2012) Longitudinal analysis of developmental delays in children with neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol* 3 [Epub ahead of print]
3. Comi AM (2011) Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome. *Neurologist* 17: 179-84

---

## Présentation clinique

L'élément clinique distinctif correspond au caractère épisodique et récurrent de crises d'ataxie qui durent de quelques minutes à quelques heures [1, 2]. La plupart d'entre elles commencent dans l'enfance, l'adolescence ou chez l'adulte jeune. L'absence d'histoire familiale ne permet pas d'exclure un AE (ou EA), car des néomutations peuvent survenir (notamment pour l'EA de type 1, 2 et 6). En général, les crises impliquent les mouvements oculaires, la parole et la coordination des membres, en l'absence de perte de conscience. Chez un sous-groupe de patients, les céphalées sont à l'avant-plan [3].

On distingue plus de huit types différents d'EAs (tableau I). La forme la plus fréquemment rencontrée est l'EA de type 2, qui est allélique à l'ataxie de type SCA6 (voir chapitre 23) et à la migraine hémiplégique.

Le diagnostic différentiel inclut la migraine basilaire, les dyskinésies paroxystiques et les ataxies intermittentes d'origine métabolique (voir aussi les tableaux de diagnostic différentiel à la fin de l'ouvrage). L'hémiplégie alternante de l'enfance doit être distinguée de l'EA2 associée à une migraine hémiplégique. Le début est précoce (avant l'âge de 18 mois), avec des épisodes dystoniques et un retard de développement.

Les EAs sont associées à des mutations de gènes codant pour des canaux ioniques ou des transporteurs membranaires [4, 5].

---

## Imagerie cérébrale

Bien que l'IRM cérébrale puisse être normale au début de la maladie, une atrophie cérébelleuse progressive se développe chez la plupart des patients (fig. 1). Elle peut prédominer dans la région médiale du cervelet, ou être restreinte au vermis avec épargne des hémisphères cérébelleux.

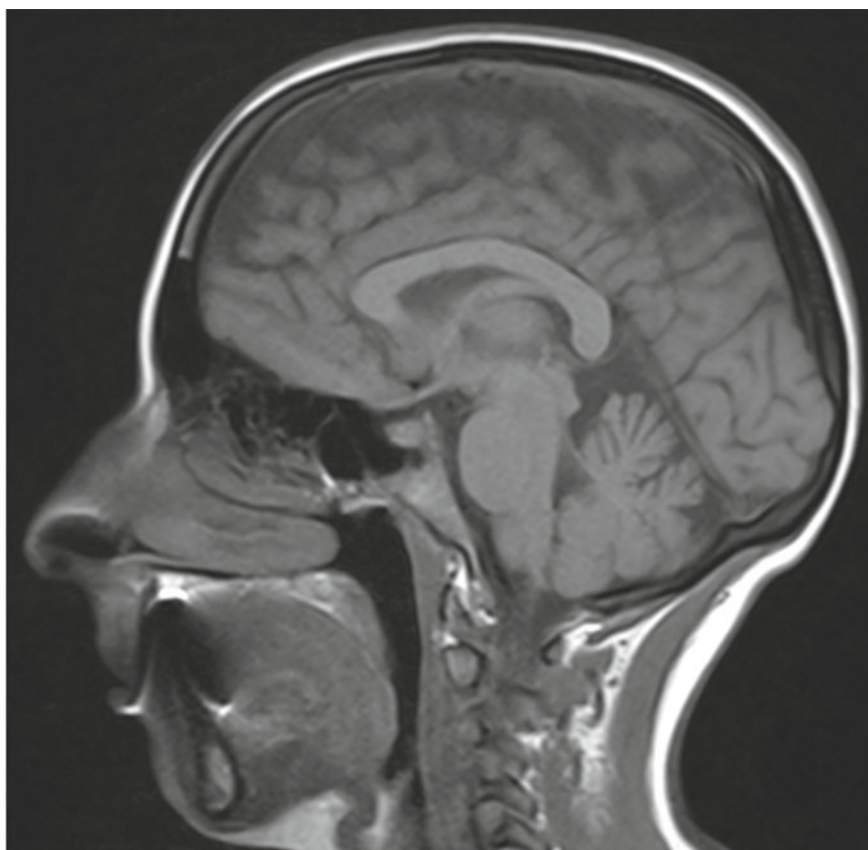
**Tableau I** – Les principaux types d’ataxie épisodique\*.

Type	Symptômes	Début	Facteurs déclenchants	Réponse à l'acétazolamide**	Mutation ( <i>locus</i> )
EA1	Myokimies interictales Crampes Épilepsie	Petite enfance	Exercice physique Stress, émotion Infection	+/-	KCNA1 (12q13)
EA2***	Nystagmus interictal Ataxie interictale Migraine Épilepsie	Enfance et adolescence	Exercices physiques Stress, émotion Alcool Caféine Phénytoïne	++	CACNA1A (19p13)
EA3	Vertiges, acouphènes, ataxie, myokimies interictales	Avant 40 ans		++	1q42
EA4	Vertiges Nystagmus interictal	Début tardif		–	
EA5	Similaire à EA2 Épilepsie			+/-	CACNB4 (2q22-q23)
EA6	Crises de migraine/hémiplégie Épilepsie	Enfance	Fièvre	–	SCL1A3 (5p13)
EA7	Épilepsie Crises de vertige, faiblesse musculaire	Avant 20 ans	Exercice physique Émotion	–	19q13
EA8	Nystagmus, oscillopsies	Début tardif		–	13p12

\*Modifié d’après Manto, 2010. \*\*: absence de réponse (–) à très bonne réponse (++).  
\*\*\*Les symptômes interictaux peuvent s’aggraver avec l’âge. Possibilité d’hémiplégie durant les crises (voir SCA6)

**EMG**

L’examen EMG à l’aiguille démontre des salves de doublets et de multiplets au niveau des muscles du visage et des mains (EA de type 1 et 3). Un tracé d’activité musculaire continue est parfois enregistré.



**Fig. 1** – Atrophie vermienne modérée associée à une ataxie épisodique. Coupe sagittale T1.

---

## Traitement

Le traitement repose sur l'administration d'acétazolamide (dose habituelle : 500 mg/jour en 2 prises). Au cours de l'EA2, tant la fréquence que la gravité des épisodes sont diminuées avec ce médicament. Le dichlorphénamide est une alternative à l'acétazolamide dans l'EA de type 2. Une autre possibilité est représentée par l'administration de 4-aminopyridine ou de carbamazépine, en particulier pour l'EA de type 1. L'usage de la phénytoïne doit être prudent premièrement en raison du risque de déclenchement de crises et deuxièmement d'atrophie cérébelleuse lors d'un traitement de longue durée (voir chapitre 8). La flunarizine est efficace chez certains patients EA2.

L'exercice modéré, des repas équilibrés et un sommeil régulier pourraient être des facteurs réduisant la survenue de crises. L'alcool et la prise de caféine sont déconseillés.

Les patients perçoivent souvent un bénéfice lors de la pratique de rééducation vestibulaire.

## Références

1. Baloh RW (2012) Episodic ataxias 1 and 2. *Handb Clin Neurol* 103: 595-602
2. Ryan DP, Ptáček LJ (2010) Episodic neurological channelopathies. *Neuron* 68(2): 282-92
3. Jen JC, Baloh RW (2009) Familial episodic ataxia: a model for migrainous vertigo. *Ann N Y Acad Sci* 1164: 252-6
4. Subramony SH, Schott K, Raike RS, *et al.* (2003) Novel CACNA1A mutation causes febrile episodic ataxia with interictal cerebellar deficits. *Ann Neurol* 54: 725-31
5. Weist G, Tian JR, Baloh RW, *et al.* (2001) Otolith function in cerebellar ataxia due to mutations in the calcium channel gene CACNA1A. *Brain* 124: 2407-16

Ces maladies sont caractérisées par une dysgénésie cérébelleuse. Dans la plupart des cas, le tableau neurologique est dominé par une hypotonie à la naissance et un retard de développement. L'atteinte cérébelleuse est isolée ou associée à d'autres malformations.

---

## Syndrome CASK

Il est caractérisé par une microcéphalie, une surdité et des crises d'épilepsie [1, 2]. L'hypoplasie cérébelleuse prédomine au niveau du vermis.

---

## Syndrome OPHN1

L'épilepsie est fréquente. L'hypoplasie cérébelleuse est associée à une dilatation kystique au niveau de la fosse postérieure et une dilatation des ventricules latéraux [3].

---

## Anémie sidéroblastique avec ataxie

L'anémie est consécutive à une accumulation de fer. L'hypoplasie cérébelleuse est globale.

---

## Syndrome de Rett

Les filles atteintes présentent une régression psychomotrice vers l'âge de 12 mois, évoluant vers un autisme. Des mouvements stéréotypés des mains, des crises d'épilepsie surviennent dans un contexte d'ataxie. L'hypoplasie cérébelleuse prédomine dans les lobules I-IV.



---

## Dysgénésie corticale

Elle est associée à un retard mental sévère. Les crises d'épilepsie sont fréquentes. Des malformations squelettiques peuvent survenir.

---

## Hydrocéphalie associée au chromosome X

Le vermis est hypoplasique. L'hydrocéphalie est associée à une sténose de l'aqueduc de Sylvius.

## Références

1. Hackett A, Tarpey PS, Licata A, *et al.* (2010) CASK mutations are frequent in males and cause X-linked nystagmus and variable XLMR phenotypes. *Eur J Hum Genet* 18(5): 544-52
2. Najm J, Horn D, Wimplinger I, *et al.* (2008) Mutations of CASK cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum. *Nat Genet* 40(9): 1065-7
3. Chabrol B, Girard N, N'Guyen K, *et al.* (2005) Delineation of the clinical phenotype associated with OPHN1 mutations based on the clinical and neuropsychological evaluation of three families. *Am J Med Genet* 138(4): 314-7

---

## Présentation clinique

La symptomatologie débute entre l'âge de 50 et 80 ans par un syndrome cérébelleux associé à des signes extrapyramidaux, une détérioration cognitive avec syndrome dysexécutif, des signes pyramidaux, une dysautonomie et une atteinte des nerfs périphériques [1]. Un tremblement d'action/cinétique est spécifiquement rencontré, dans un contexte de difficultés à la marche et de chutes fréquentes. L'anamnèse révèle fréquemment une histoire familiale de retard mental ou d'insuffisance ovarienne.

---

## Aspects épidémiologiques et génétiques

Au sein de la population générale, un homme sur 400 à 800 semble porteur d'une prémutation. La pénétrance chez les sujets masculins porteurs et âgés de plus de 50 ans est supérieure à 33 % (contre 5 à 10 % pour les femmes). La maladie est due à une expansion de triplets CGG dans le gène *FMR1* (Xq27.3) [2-4]. La taille de l'expansion est de 55 à 200 répétitions en cas de prémutation. La protéine déficiente (FMRP) participe au développement cérébral et à la plasticité neuronale. Le syndrome FXTAS est considéré comme la cause la plus fréquente de retard mental d'origine génétique.

---

## Imagerie cérébrale

L'IRM cérébrale montre une atrophie pancérébrale et des hypersignaux T2 assez caractéristiques, en particulier au sein des péduncules cérébelleux moyens. Ces hypersignaux ne sont toutefois pas totalement spécifiques (voir aussi tableaux de diagnostic différentiel en fin d'ouvrage). Les porteurs de la prémutation ont une atrophie cérébrale progressive.

## Neuropathologie

Les études neuropathologiques ont démontré la présence d'inclusions éosinophiles ubiquitine-positives et synucléine-négatives, d'allure sphérique dans les noyaux des neurones et des astrocytes [5]. Un aspect spongieux de la substance blanche a été rapporté.

## Diagnostic différentiel

Le syndrome FXTAS doit être distingué des autres causes de syndrome parkinsonien, de l'atrophie multisystémique (MSA), du tremblement essentiel, de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées.

## Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif, le traitement restant donc purement symptomatique (tableau I). Le conseil génétique est recommandé.

Tableau I – Traitement du syndrome FXTAS

Tremblement Syndrome parkinsonien Déterioration cognitive Dépression Hyperactivité du détrusor Hypotension orthostatique Douleurs neuropathiques Rééducation logopédique Kinésithérapie Exercices physiques réguliers Encadrement à domicile	Primidone, bêta-bloquants, benzodiazépines, mémantine L-dopa, agonistes dopaminergiques Mémantine, inhibiteurs de la cholinestérase Inhibiteurs de la recapture de sérotonine (SSRI) Antagonistes muscariniques Fludrocortisone, midodrine Gabapentin, prégabaline, patchs de lidocaïne
--	---

## Références

1. Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, *et al.* (2001) Intention tremor, parkinsonism and generalized brain atrophy male carriers of fragile X. *Neurology* 57: 127-30
2. Brussino A, Gellera C, Saluto A, *et al.* (2005) FMR1 gene premutation is a frequent genetic cause of late-onset sporadic cerebellar ataxia. *Neurology* 64: 145-7
3. Hagerman PJ, Hagerman RJ (2004) The fragile-X premutation: a maturing perspective. *Am J Hum Genet* 74: 805-16
4. Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, *et al.* (2000) Elevated levels of FMR1 mrna in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 66: 6-15
5. Greco CM, Hagerman RJ, Tassone F, *et al.* (2002) Neuronal intra-nuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. *Brain* 125: 1760-71

Les « SCAs » désignent à présent les ataxies héréditaires de transmission autosomale dominante (« ADCAs » dans l'ancienne nomenclature). Les SCAs représentent un groupe de maladies hétérogènes tant sur le plan clinique que génétique [1-3]. La prévalence est de l'ordre de 1 à 4/100 000 et est variable sur le globe. Dans certaines régions, la prévalence est plus élevée (*founder effect*) :

- SCA1 en Sibérie ;
- SCA2 à Cuba ;
- SCA3 (maladie de Machado-Joseph ; MJD) aux Açores ;
- SCA10 au Mexique ;
- DRPLA au Japon ;
- SCA12 en Inde ;
- SCA36 au Japon ;

À l'échelon mondial, les SCAs les plus fréquentes sont les types 1, 2, 3, 6 et 7.

## Présentation clinique

L'âge moyen du début des symptômes est situé entre 30 ans et 50 ans, avec d'importantes variations entre les différents types [4-6]. En effet, les symptômes peuvent s'installer dès la première décennie pour les SCAs de type 1, 2, 3, 7, 8, 12, 13, 17 et 25, alors que l'ataxie commence en général après l'âge de 60 ans pour la SCA de type 6 [7].

Le tableau clinique habituel est un syndrome pancérébelleux dans un contexte familial d'ataxie à hérédité dominante (tableau I). Le principal déficit est en général l'ataxie à la marche. Le syndrome cérébelleux s'associe souvent à des signes extracérébelleux, en particulier des signes d'atteinte du tronc cérébral [8]. La prévalence du syndrome des jambes sans repos (RLS : *Restless legs syndrome*) et des troubles du sommeil est accrue dans certaines SCAs, comme la SCA3.

L'histoire familiale est parfois négative, en particulier dans la SCA6 (début tardif), en cas d'anticipation sévère (SCA7), de néomutation ou de fausse paternité. Une SCA doit être envisagée si plusieurs membres d'une même fratrie ont des phénotypes d'atteinte neurologique qui paraissent différents, avec symptomatologie cérébelleuse qui prédomine chez certains d'entre eux.

Par ailleurs, l'atteinte extrapyramidale ou pyramidale peut masquer la symptomatologie cérébelleuse. Certains signes peut fortement évoquer un type donné de SCA (tableau II).

**Tableau I** – Présentation clinique des SCAs\*

- 1. Syndrome cérébelleux pur : SCA5, SCA6, SCA26, SCA30.
- 2. Syndrome cérébelleux initialement pur et évoluant vers un « syndrome cérébelleux-plus » : SCA8, SCA11, SCA14, SCA15, SCA16, SCA22.
- 3. « Syndrome cérébelleux-plus ».

Atteinte oculaire/ oculomotrice	Mouvements anormaux	Signes pyramidaux	Détérioration cognitive Syndrome dysexécutif Troubles du comportement	Épilepsie	Neuropathie périphérique**
Saccades lentes : SCA1, SCA2, SCA3, SCA7, SCA28	Parkinsonisme : SCA1, SCA2, SCA3, SCA12, SCA14, SCA17, SCA21	SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA7, SCA8, SCA11, SCA12, SCA13, SCA15, SCA28, SCA36	SCA1, SCA2, SCA3, SCA3, SCA12, SCA13, SCA17, SCA19, SCA21, SCA27, DRPLA	SCA10, SCA17, DRPLA, SCA7	SCA1, SCA2, SCA3, SCA4, SCA6, SCA8, FGF14, SCA12, SCA18, SCA22, SCA23, SCA25
<i>Down-beat nystagmus</i> : SCA6	Dystonie : SCA3, SCA14, SCA17, SCA20				
Ophthalmoparésie/ plégie : SCA1, SCA2, SCA3, SCA28	Chorée : SCA1, SCA17, DRPLA				
Rétinite pigmentaire : SCA7	Tremblements : SCA8, SCA12, SCA16, SCA19, SCA20, SCA27				
	Dyskinésies : SCA27				
	Myoclonies : SCA2, SCA14, SCA19, DRPLA				

\*Adapté de Manto, 2005.  
\*\*En général, neuropathie axonale sensorimotrice ou sensitive.

**Tableau II** – Signes suggestifs d'un type de SCA.

Signe	Type
Rétinite pigmentaire	SCA7
<i>Down-beat nystagmus</i>	SCA6
Ralentissement des saccades	SCA2
Dyskinésies	SCA27
Spasticité	SCA3
Atrophie linguale, fasciculations	SCA36
Troubles cognitifs	SCA17, DRPLA
Épilepsie	SCA10, DRPLA
Dysphonie spasmodique	SCA20
Neuropathie périphérique	SCA4, SCA18, SCA25

## Aspects génétiques et neuropathologiques

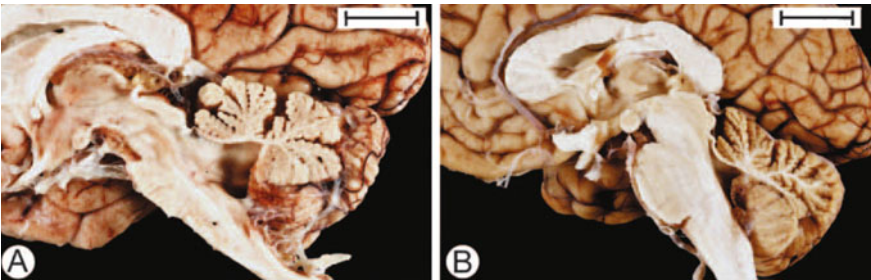
Les gènes impliqués et les protéines respectives sont groupés dans le tableau III [4, 9-11].

Un groupe de 7 SCAs (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17, DRPLA) est caractérisé par une expansion de triplets CAG (codant pour la glutamine, d'où le terme de polyglutaminopathies). Ce groupe présente plusieurs similitudes : une anticipation (l'âge du début est plus précoce à la génération suivante en raison de l'instabilité de l'expansion lors de la transmission, en particulier pour la transmission paternelle), une relation inverse entre l'âge du début et le nombre de triplets, une relation sévérité de l'atteinte clinique/nombre de triplets, et une grande variabilité phénotypique au sein d'une même famille. Les SCA8, SCA10 et SCA12 sont associées à des expansions en régions non codantes. La SCA12 est associée à une expansion de triplets CAG dans une séquence promoteur. La SCA10 est due à une répétition d'unités ATTCT. La SCA36 est associée à une expansion d'un hexanucléotide GGCCTG dans un intron.

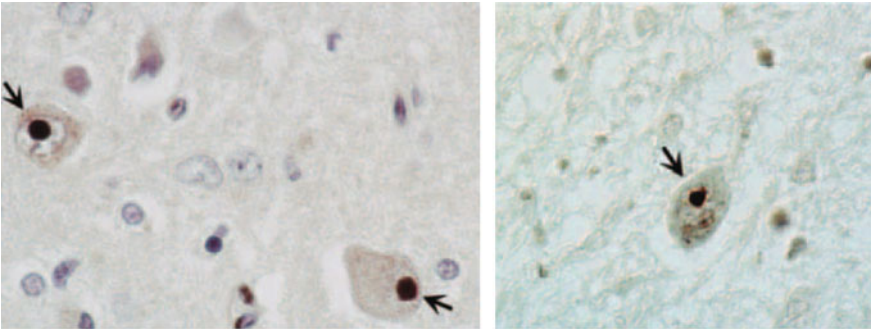
La pénétrance est réduite pour la SCA17 (expansion de triplets ; facteur de transcription TBP) et incomplète pour la SCA8 (expansion CTG), dont la transmission génétique est complexe.

Des mutations ponctuelles ou des délétions peuvent également produire une SCA : altération de la bêtaspectrine (SCA5), de la protéine kinase C gamma (PKC gamma ; SCA14), du canal potassique KCNC3 (SCA13), du FGF14 (SCA27) ...

Les caractéristiques de l'atrophie cérébrale à l'examen neuropathologique sont variables (fig. 1 ; voir aussi section suivante) [12]. Les polyglutaminopathies sont associées à des inclusions nucléaires caractéristiques dans les neurones (fig. 2).



**Fig. 1** – Comparaison des aspects macroscopiques du cerveau dans la SCA2 (A) et la SCA6 (B). Pattern d’atrophie olivopontocérébelleuse à gauche et d’atrophie cérébelleuse isolée à droite. (D’après Koeppen A (2005) The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. Cerebellum 4: 62-7. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation n.)



**Fig. 2** – Inclusions neuronales (flèches) dans l’ataxie spinocérébelleuse de type 1 (à gauche) et de type 2 (à droite). (D’après Koeppen A (2005) The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. Cerebellum 4: 62-7. © Springer Science+Business Media B.V avec aimable autorisation.)

**Tableau III** – Gènes et protéines dans les SCAs.

Maladie	Gène ( <i>locus</i> )	Protéine
SCA1	ATXN1 (6p23)	Ataxine 1
SCA2	ATXN2 (12q24)	Ataxine 2
SCA3	ATXN3 (14q32.1)	Ataxine 3
SCA5	SPTBN2 (11q13.2)	Spectrine
SCA6	CACNA1A (19p13)	Canal calcique voltage-dépendant (type P/Q)
SCA7	ATXN7 (3p12-p13)	Ataxine 7
DRPLA	DRPLA ATN (12p13.31)	Atrophine 1
SCA8	ATXN8 (13q21)	ATXN8
SCA10	ATXN10 (22q13)	Ataxine 10
SCA11	TTBK2 (15q14-21.3)	Tau tubuline kinase 2
SCA12	PP2R2B (5q31-q33)	Phosphatase sérine thréonine
SCA13	KCNK3 (19q13.3-q13.4)	Canal potassique Kv3.3
SCA14	PRKCG (19q13.4)	PKC gamma
SCA15	ITPR1 (3p24.2)	Récepteur inositol tri-phosphate type 1
SCA17	TBP (6q27)	TBP (tata box binding protéine)
SCA27	FGF14 (13q34)	FGF14
SCA28	AFG3L2 (18p11.2)	ATPase AFG3
SCA29	(3p26)	
SCA31	NEDD4 (16q22.1)	
SCA32	(7q32)	
SCA35	TGM6 (20p13)	TGM6
SCA36	NOP56 (20p13)	

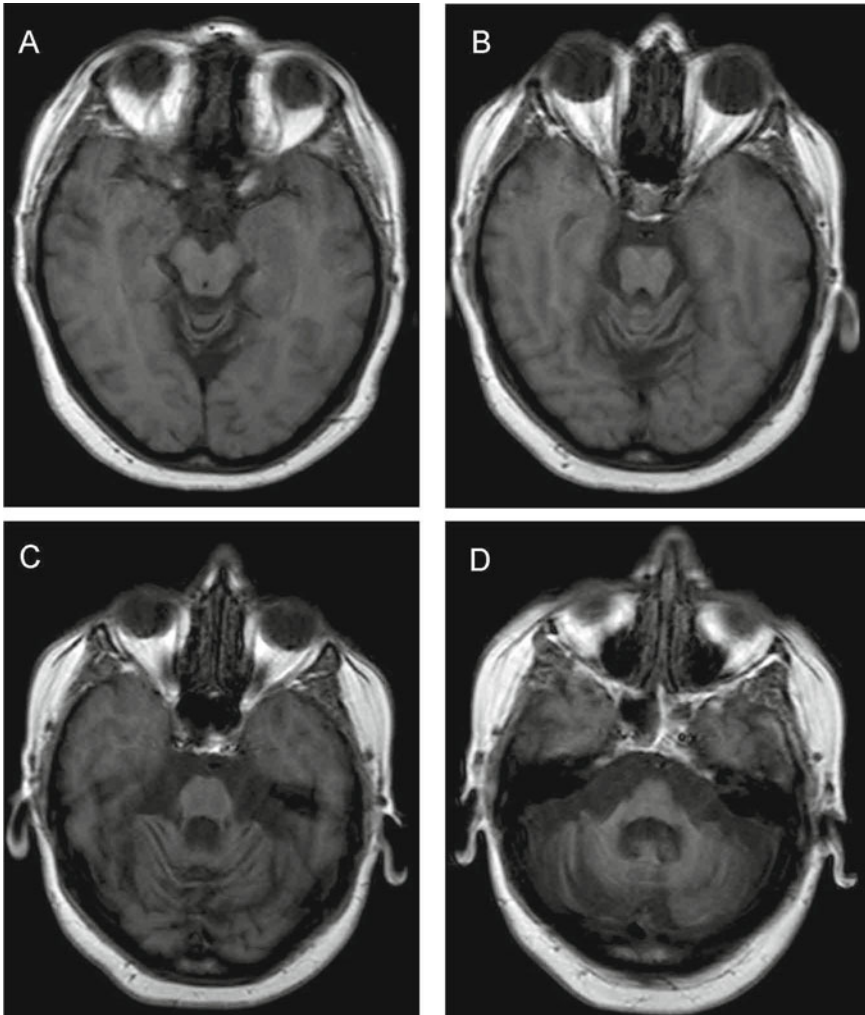
## Neuroimagerie

L'IRM cérébrale montre trois patterns d'atrophie :

- atrophie cérébelleuse pure : SCA4, SCA5, SCA6, SCA8, SCA9, SCA10, SCA11, SCA14, SCA15, SCA16, SCA18, SCA21, SCA22 ;
- atrophie olivopontocérébelleuse (fig. 3) : SCA1, SCA2, SCA3, SCA7, SCA13 ;
- atrophie pancérébrale : SCA12, SCA17, SCA19, DRPLA.

Des calcifications cérébelleuses peuvent être observées dans la SCA20.

L'imagerie PET montre un hypométabolisme cérébelleux associé à divers degrés d'hypométabolisme de structures extracérébelleuses (tronc cérébral, noyaux de la base, noyaux thalamiques, cortex cérébral).



**Fig. 3** – Tableau radiologique d'atrophie olivopontocérébelleuse dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 2. **A-D** : coupes axiales, pondération T1.



23 **Électrophysiologie**

L'électrorétinogramme est anormal dans la SCA7. L'épithélium pigmentaire est atrophique et la macula altérée.

Les principales anomalies oculomotrices observées dans les SCAs sont résumées au tableau IV. Les vitesses des saccades oculaires sont en général nettement réduites dans la SCA2.

Les potentiels évoqués (visuels, auditifs, somesthésiques) démontrent souvent divers degrés d'atteinte avec une majoration des altérations au cours de la progression de la maladie. Le temps de conduction central est particulièrement allongé dans la SCA de type 1. Une neuropathie axonale sensitive est fréquemment retrouvée dans les SCA1, SCA2, SCA3.

Les enregistrements EEG révèlent un ralentissement diffus avec désorganisation de l'activité électrique dans les SCAs avec extension extracérébelleuse. Des tracés comportant des décharges épileptiformes sont retrouvés dans les SCA10, SCA17 et DRPLA. La polysomnographie montre souvent des anomalies des patterns de sommeil dans la SCA3.

**Tableau IV** – Anomalies oculomotrices dans les SCAs.

Déficit	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	SCA7
Fixation oculaire			<i>Square-wave jerks</i> +++	<i>Square-wave jerks</i> ++	
Latence des saccades	↑ ; ++				↑ ; +++
Dysmétrie des saccades	+++	+++	+++	++	+
Vitesse des saccades	↓ ; ++	↓ ; ++++*	↓ ; +		↓ ; +++
Poursuite oculaire	Saccadée +++	Saccadée ++	Saccadée +	Gain ↓ ; +++	Gain ↓ ; ++++
Altération du VOR	Gain ↓ ; +	Gain ↓ ; +++	Anormal ; ++	Variable	
<i>Nystagmus gaze-evoked</i>	++	++	++++	++++	
Ophtalmoparésie/plégie	+++	+++	+++		+++
Autres				Nystagmus de type <i>down-beat</i> ++++	Rétinite pigmentaire* +++ ; Atrophie optique +++

↑ : augmenté ; ↓ : diminué.  
Estimation du pourcentage de patients atteints : + : 20 à 40 % ; ++ : 40 à 60 % ; +++ : 60 à 80 % ; ++++ : 80 à 100 %.

\* : très évocateur.

Diagnostic différentiel sur la base du phénotype

Plusieurs maladies peuvent mimer une SCA (tableau V). Les analyses génétiques jouent un rôle déterminant pour parvenir au diagnostic final.

Tableau V – Principaux diagnostics différentiels des SCAs.

Ataxies épisodiques (AEs)
Paraplégies spastiques héréditaires*
Tremblement essentiel
Maladie de Huntington
Neuropathie héréditaire sensitivo-motrice (HSMN)
Maladies mitochondriales
Leucodystrophies
Syndrome FXTAS
Épilepsies myocloniques progressives
Atrophie multisystémique (MSA)
Ataxie de Friedreich
Sclérose latérale amyotrophique (SLA)
Maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

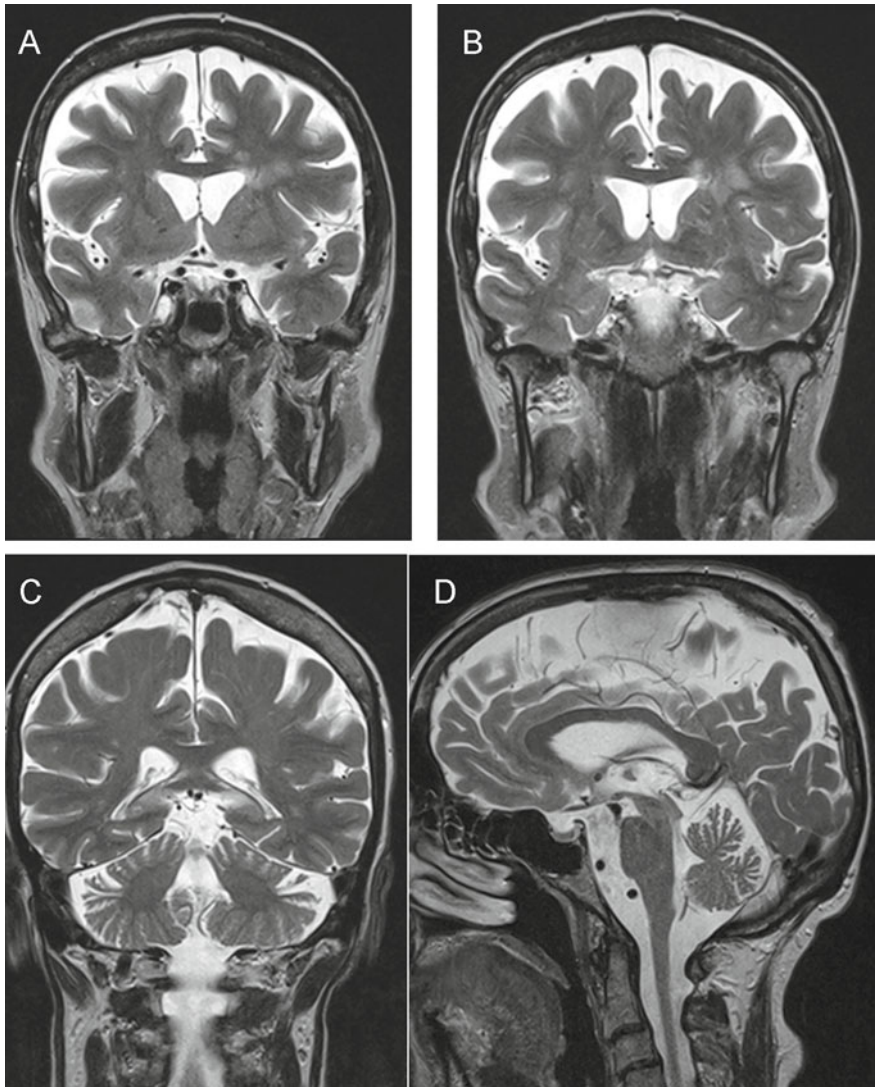
\*La figure 4 illustre une atrophie pancrébrale associée à une paraparésie spastique.

Traitement

Aucune thérapie de l'ataxie n'a démontré son efficacité de manière formelle. Certains patients peu atteints perçoivent un léger bénéfice sur l'ataxie posturale avec la buspirone, la tandospirone, le gabapentin ou la mémantine. Les patients SCA6 peuvent répondre partiellement à la prise d'acétazolamide, en particulier si les symptômes ont un caractère épisodique (voir aussi chapitre 20). Les agents antiparkinsoniens sont utiles pour les symptômes extrapyramidaux. Les agonistes dopaminergiques améliorent le syndrome des jambes sans repos et les troubles du sommeil peuvent s'amender partiellement avec l'administration de clonazépam. La spasticité est réduite par l'administration de baclofène ou tizanidine. Les myoclonies répondent à la prise de hautes doses de piracetam. La symptomatologie dépressive est améliorée par les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (SSRI). Le modafinil réduit la sensation de fatigue diurne présentée par certains patients. Les crampes sont atténuées par la prise de magnésium, de quinine ou de mexilétine.

Le tremblement d'action sévère associé à la SCA2 peut être soulagé par la neurostimulation cérébrale.

Sur la base de travaux expérimentaux visant à contrer l'excitotoxicité (liée notamment au glutamate), les antagonistes des récepteurs NMDA ont été proposés pour ralentir l'évolution de la maladie et même atténuer l'ataxie. Des travaux préliminaires encourageants nécessitent une confirmation par une large étude randomisée en double aveugle.



**Fig. 4** – Paraparésie spastique associée à une atrophie pancérébrale. Les sillons du cortex cérébral et les sillons cérébelleux sont accentués (A-C). Atrophie vermiennne et du cordon médullaire (D). Coupes frontales (A-C) et sagittale (D) en pondération T2.

Bien que la prise d'antioxydants et de compléments vitaminiques soit souvent proposée aux patients, nous ne disposons actuellement d'aucune preuve formelle de leur efficacité en termes de ralentissement de la progression de la maladie.

La rééducation pluridisciplinaire (kinésithérapie, logopédie, ergothérapie, suivi psychologique) est fortement recommandée. Elle permet de ralentir le déclin de la maladie en termes d'autonomie.

En cas de dysphagie, un régime adapté doit être prescrit. Lorsqu'elle est sévère, elle nécessite en général la mise en place d'une gastrostomie percutanée, option préférée par la plupart des patients à la sonde nasogastrique.

La perte du contrôle des sphincters se complique de rétention urinaire justifiant en général soit un auto-sondage régulier, soit la pose d'un cathéter sus-pubien.

Les orthèses peuvent améliorer la statique. L'usage de la canne ou d'un déambulateur prévient les chutes. Malheureusement, la plupart des patients devront avoir recours à une chaise roulante.

---

## Conseil génétique

Le conseil génétique est recommandé. Le diagnostic prénatal est réalisé dans des centres spécialisés.

## Références

1. Harding AE (1983) Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1: 1151-5
2. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, *et al.* (2004) Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 3(5): 291-304
3. Soong B, Paulson HL (2007) Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 20: 438-46
4. Manto MU (2005) The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 4(1): 2-6
5. Perlman SL (2011) Spinocerebellar degenerations. *Handb Clin Neurol* 100: 113-40
6. Matilla-Dueñas A (2012) The ever expanding spinocerebellar ataxias. Editorial. *Cerebellum* 11(4): 821-7
7. Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, *et al.* (1997) Spinocerebellar ataxia type 6: gaze-evoked and vertical nystagmus, Purkinje cell degeneration, and variable age of onset. *Ann Neurol* 42: 933-50
8. Klockgether T (2011) Update on degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol* 24(4): 339-45
9. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, *et al.* (1996) Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 14: 269-76
10. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, *et al.* (1994) CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nature Gen* 8: 221-8
11. Ikeda Y, Ohta Y, Kobayashi H, *et al.* (2012) Clinical features of SCA36: a novel spinocerebellar ataxia with motor neuron involvement (Asidan). *Neurology* 79(4): 333-41
12. Koeppen A (2005) The pathogenesis of spinocerebellar ataxia. *Cerebellum* 4: 62-7

**Tableau I – Ataxies congénitales.**

Maladie	Type	Phénotype/caractéristiques distinctives
Maladie métabolique	<p>Acidurie hydroxyglutarique</p> <p>CDG (désordre congénital de glycosylation)</p> <p>Déficience en transporteur du glucose (Glut1)</p> <p>Déficit en pyruvate déhydrogénase</p>	<p>Macrocéphalie, épilepsie, déficits pyramidaux. Hypersignaux (T2) de la substance blanche sous-corticale et des noyaux cérébelleux</p> <p>Hypotonie, retard mental, rétinite pigmentaire, atteinte des viscères</p> <p>Retard de développement, microcéphalie, épilepsie, spasticité</p> <p>Encéphalopathie, acidose lactique, syndrome de Leigh, neuropathie axonale</p>
Malformations	<p>Agénésie cérébelleuse</p> <p>Hypoplasie cérébelleuse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Déficits chromosomiques</li> <li>– Infection prénatale à CMV</li> <li>– Maladies métaboliques</li> <li>– Dystrophies musculaires congénitales</li> </ul> <p>Rhombencephalosynapsis</p> <p>Syndrome de Joubert et maladies apparentées</p> <p>Malformation de Dandy-Walker</p>	<p>Présence de tissu cérébelleux résiduel, détérioration cognitive. Atrophie pontique</p> <p>Voir tableau III</p> <p>Détérioration cognitive. Aspect IRM évocateur</p> <p>Hypotonie, détérioration cognitive. Aspect IRM évocateur (<i>molar tooth sign</i>)</p> <p>Possible macrocéphalie associée. Détérioration cognitive possible. Aspect IRM évocateur</p>
Atteinte développementale	Prématurité extrême	Insuffisance de développement des hémisphères cérébelleux. Possible hypotrophie vermiennne et pontique

Maladie	Type	Phénotype/caractéristiques distinctives
Ataxie progressive de début infantile	Ataxie spinocérébelleuse de début infantile (IOSCA)	Hypotonie, aréflexie myotatique. Apparition progressive de surdité et d'ophtalmoplégie. Neuropathie axonale sensitive. Hypogonadisme hypergonadotrope
	Maladies mitochondriales	Élévation des taux de lactate (inconstant). Voir aussi tableau VIII
	Syndrome de Marinesco-Sjögren	Cataracte, détérioration cognitive. Malformations du squelette
	Ataxie-télangiectasies	Apraxie oculomotrice, télangiectasies oculocutanées. Chorée/athétose
Syndrome de Rett		Détérioration cognitive, comportement autistique, stéréotypies, épilepsie. Microcéphalie
Maladies de la substance blanche	Hypomyélinisation avec cataracte congénitale	Retard de développement, spasticité
	Syndrome des 4H (hypomyélinisation, hypogonadisme hypogonadotrope, hypodontie)	Hypodontie. Aspects IRM évocateurs
Chorée héréditaire bénigne		Chorée, retard de développement
Syndrome d'Angelman		Epilepsie, détérioration cognitive, troubles du comportement. Microcéphalie

**Tableau II** – Causes d'ataxies progressives chez l'enfant.

Leucodystrophies Maladies mitochondriales Ceroid lipofuscinose Ataxie de Friedreich Ataxie avec apraxie oculomotrice (AOA1, AOA2) Déficit en vitamine E Abétalipoprotéïnémie Acidurie glutarique Acidure mévalonique Maladie cœliaque
--

**Tableau III** – Causes d'hypoplasie cérébelleuse.

Infection virale prénatale
Trisomie 13, trisomie 18
Désordre congénital de la glycosylation (CDG)
Lissencéphalie (LIS1, RELN)
Ataxie de Cayman
Ataxie congénitale liée au chromosome X
Dystrophie musculaire congénitale
Syndrome de Gillespie

**Tableau IV** – Atrophies cérébelleuses acquises chez l'enfant.

Postinfectieux/postinflammatoire
Post-traumatique
Intoxication (phénytoïne, solvants, héroïne, métaux lourds)
Hypovitaminose B12
Paranéoplasique
Postradique

**Tableau V** – Ataxies de présentation intermittente.

Maladie	Type	Phénotype/caractéristiques distinctives
Maladie métabolique	Aminoacidurie – <i>Maple syrup disease</i> – Maladie de Hartnup	Irritabilité, léthargie, dystonie Photosensibilité, troubles du comportement, épilepsie. Attaques pouvant être précipitées par le jeûne et les sulfamides
	Maladie mitochondriale – Déficit en pyruvate déshydrogénase – Déficit en pyruvate décarboxylase	Encéphalopathie, acidose lactique, syndrome de Leigh, neuropathie axonale Acidose lactique, épilepsie, altération de la vigilance, spasticité
	Atteinte du cycle de l'urée (déficit enzymatique)	Somnolence, changement de personnalité, épilepsie. Déclenchement par prise de protéines
	Déficiences en transporteur du glucose (Glut1)	Retard de développement, microcéphalie, épilepsie, spasticité
	Acidopathie organique – Acidémie isovalérique – Acidémie propionique	Acidose métabolique, épilepsie, coma Encéphalopathie, épilepsie, dystonie
Infection	Ataxie récurrente associée à une infection virale (VZV, EBV, oreillons, parvovirus)	Enfants âgés de 1 à 5 ans
Immunitaire	Sclérose en plaques	Enfants âgés de moins de 12 ans

Maladie	Type	Phénotype/caractéristiques distinctives
Neurovasculaire	Migraine basilaire  Accident ischémique transitoire (AIT) récidivant	Céphalées, nausées, vomissements, vertiges, atteinte de nerfs crâniens Maladie hématologique, vascularite, hypoplasie vasculaire, dissection vasculaire avec embolies et/ou hypoperfusion, syndrome du vol sous-clavier
Vestibulaire	Vertige paroxystique bénin	Vertiges positionnels
Torticollis paroxystique de l'enfant		Épisodes de torticollis, pâleur, malaises généraux
Ataxie psychogène (voir aussi chapitre 5)		Chutes rares, examen clinique non reproductible et inhabituel avec disparités, rémission spontanée, recherche de compensation
Environnemental	Exposition à des agents toxiques Médicaments causant une ataxie	Prise d'alcool, exposition à des solvants ou des métaux lourds Voir chapitre 8

**Tableau VI** – Diagnostic différentiel des hémiatrophies cérébelleuses.

Post-hémicérébellite Post-traumatique Séquelles postchirurgicales Post-ischémique (enfant) Controlatérale à une lésion supratentorielle étendue (dégénérescence transneuronal) Associée à une encéphalite de Rassmussen
--

**Tableau VII** – Causes de mégalencéphalie hémicérébelleuse.

Mégalencéphalie hémicérébelleuse isolée Neurofibromatose de type 1 Syndrome de Klippel-Trenaunay Syndrome proteus Sclérose tubéreuse
--



**Tableau VIII** – Ataxie et pathologie oculaire/oculomotrice\*.

Type d'atteinte oculaire	Maladie	Phénotype/caractéristiques distinctives
Rétinopathie	SCA de type 7	Ataxie dominante. Anticipation
	Syndrome de Joubert	Hypotonie, détérioration cognitive. Aspect IRM évocateur
	Syndrome de Kearns-Sayre	Myopathie, bloc de conduction cardiaque, diabète sucré
	Syndrome MELAS	Déficits focaux ( <i>stroke-like</i> ), détérioration cognitive, acidose lactique
	NARP syndrome	Neuropathie périphérique, épilepsie, rétinite
	Désordre congénital de la glycosylation (CDG)	Retard mental, atteinte des viscères
	Abétalipoprotéïnémie	Neuropathie sensitive, troubles digestifs. Hypcholestérolémie. Acanthocytes
	Maladie de Refsum	Neuropathie démyélinisante, cataracte, anosmie. Surdité. Ichtyose. Taux sanguin élevé d'acide phytanique
	Déficit en vitamine E (AVED)	Neuropathie sensitive. Taux sanguin de vitamine E abaissé
	Syndrome de Wolfram (DIDMOAD)	Diabète sucré, diabète insipide, surdité, atrophie optique
	Ceroid-lipofuscinose	Détérioration cognitive, épilepsie, myoclonies. Microcéphalie
	Rétinite pigmentaire associée à une ataxie de la colonne postérieure	Aréflexie myotatique/neuropathie périphérique, scoliose
	Déficit en coenzyme Q10	Surdité, dystonie, myopathie
Cataracte	Maladie de Refsum	Neuropathie démyélinisante, rétinite, anosmie. Surdité. Ichtyose. Taux sanguin élevé d'acide phytanique
	Xanthomatose cérébro-tendineuse	Signes pyramidaux, détérioration cognitive, polyneuropathie, xanthomes, diarrhée
	Syndrome de Marinesco-Sjögren	Cataracte, détérioration cognitive. Malformations du squelette
	Hypomyélinisation et cataracte congénitale	Retard de développement, spasticité.
	CDG (désordre congénital de la glycosylation)	Malformations oculaires. Déficit d'acuité visuelle
	Ataxie avec mutation Twinkle	Neuropathie axonale, surdité, parkinsonisme
	Syndrome de Flynn-Aird	Surdité, épilepsie, atrophie de la peau, caries dentaires
	Dysequilibrium syndrome**	Consanguinité. Retard mental, retard de développement, strabisme, <i>pes cavus</i>

Type d'atteinte oculaire	Maladie	Phénotype/caractéristiques distinctives
Ophtalmoplégie	Mutation POLG (polymérase gamma)	Épilepsie, neuropathie périphérique, parkinsonisme, myopathie. Atteinte hépatique. Dysautonomie
	Syndrome de Kearns Sayre	Rétinite pigmentaire, anomalies de la conduction cardiaque, myopathie
	Ataxie spinocérébelleuse de début infantile (IOSCA)	Origine finlandaise, polyneuropathie, atrophie optique***, épilepsie
	Syndrome de Miller-Fisher	Triade ophtalmoplégie/aréflexie myotatique/ataxie. Anticorps anti-GQ1b

\*Voir aussi apraxie oculomotrice (chapitre 17).  
\*\*Associé à une mutation du gène *VLDL-R*. En relation avec les anomalies de migration impliquant la reeline. Forme de lissencéphalie.  
\*\*\*Non spécifique : voir syndrome de Wolfram (DIDMOAD), SCA de type 7, ataxie de Friedreich, syndrome de Behr et syndrome de Aerts (lié au chromosome X).

**Tableau IX** – Principales anomalies radiologiques associées aux ataxies cérébelleuses de l'enfance à l'âge adulte.

Anomalie	Type d'ataxie cérébelleuse
Atrophie cérébelleuse corticale	ILOCA (SAOA) Forme débutante de MSAc Maladie immune Intoxication SCA méconnue (SCA de type 6)
Atrophie ponto-cérébelleuse	MSA SCA (1, 2, 3, 7)
Effet de masse	Tumeur Absès Malformation
Lésion dans un territoire vasculaire	AVC Vasculite
Hypersignal des pédoncules cérébelleux moyens	FXTAS MSA ARSACS Maladie métabolique (cuivre, xanthomatose)
Atteinte de la substance blanche sus-tentorielle	Leucodystrophies Sclérose en plaques ADEM
Atrophie de la moelle cervicale	Ataxie de Friedreich AVED SCA3

**Tableau X** – Maladies associées à des anomalies de signal (IRM) des noyaux cérébelleux.

Maladies mitochondriales  
 Acidurie glutarique  
 Maladie de Wilson  
 Xanthomatose cérébrotendineuse  
 Maladie de Refsum  
 Leucodystrophies  
 Ataxies intermittentes métaboliques  
 Intoxication (dérivés azolés)

**Tableau XI** – Maladies associées à des anomalies de signal des pédoncules cérébelleux moyens.

Syndrome FXTAS  
 MSA  
 ARSACS  
 Dégénérescence hépato-cérébrale  
 Xanthomatose cérébro-tendineuse  
 Infection à HIV

**Tableau XII** – Diagnostic différentiel des calcifications cérébelleuses.

Maladies mitochondriales  
 Histiocytose  
 Syndrome de Cockayne  
 SCA20  
 Abcès calcifié  
 Infections congénitales  
 Tumeur cérébrale calcifiée

**Tableau XIII** – Ataxies aiguës.

Maladie	Type	Phénotype/caractéristiques distinctives
Infection	Ataxie aiguë après un épisode infectieux (cérébellite)	Enfants, adolescents et jeunes adultes (voir chapitre 10)
Paranéoplasique (voir aussi chapitre 11)	Contexte tumoral ou non – <i>Opsoclonus-myoclonus</i> – Syndrome cérébelleux pur – Syndrome cérébelleux associé à une neuropathie périphérique – Syndrome cérébelleux associé à une encéphalite limbique ou une polyneuropathie – Syndrome cérébelleux associé à une atteinte du tronc cérébral ou des myoclonies – Syndrome cérébelleux associé à un syndrome de Lambert-Eaton	Neuroblastome ou ganglioneurome. Anticorps anti-Ri <sup>a</sup> Anticorps anti-Yo <sup>b</sup> , anti-Tr <sup>c</sup> , anti-mGluR1 <sup>d</sup> Anticorps anti-Hu <sup>e</sup> Anticorps anti-CV2 <sup>f</sup> Anticorps anti-Ma1 <sup>g</sup> Anticorps anti-canal calcium (VGCC, type P/Q) <sup>h</sup>

Tableau XIII – (Suite).

Maladie	Type	Phénotype/caractéristiques distinctives
Immunitaire	Syndrome de Miller-Fisher Encéphalite de Bickerstaff* Poussée de sclérose en plaques Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)	Triade ophtalmoplégie/aréflexie myotatique/ataxie. Anticorps anti-GQ1b Atteinte du tronc cérébral Présentation ataxique chez 5 % des patients Atteinte diffuse du système nerveux central. Imagerie IRM et analyse du LCR suggestive
Neuro-vasculaire	Migraine basilaire Migraine familiale hémiplegique AVC cérébelleux	Céphalées, nausées, vomissements, atteinte de nerfs crâniens Histoire familiale. Épisodes d'hémi-parésie. Voir chapitre 9
Dysarthrie/ataxie paroxystique	Lésion du pédoncule cérébelleux supérieur	Attaque paroxystique (tendance à la récurrence)
Vestibulaire	Vertige paroxystique bénin Neurite vestibulaire Syndrome de Ménière	Vertiges positionnels Vertiges intenses, nausées, vomissements. Anomalies des tests vestibulaires Acouphènes, hypoacousie
Environnemental (voir chapitre 8)	Intoxication aiguë	Consommation d'éthanol Exposition à des agents toxiques environnementaux
Traumatisme crânien	Commotion cérébrale	Histoire de traumatisme. Céphalées. Marche ataxique
Epilepsie	« Ataxie ictale »	Dans le cadre du syndrome de Lennox-Gastaut de l'enfant
Ataxie psychogène		Chutes rares, examen clinique non reproductible et inhabituel avec disparités, théâtralisme, rémission spontanée, recherche de compensation

<sup>a</sup> Associé à une néoplasie du sein, du poulmon. Voir aussi syndrome de Kinsbourne et neuroblastome.  
<sup>b</sup> Associé à une néoplasie du sein, de l'ovaire.  
<sup>c</sup> Associé à un lymphome de Hodgkin.  
<sup>d</sup> Associé à un lymphome de Hodgkin.  
<sup>e</sup> Associé à une néoplasie pulmonaire (SCLC).  
<sup>f</sup> Associé à une néoplasie pulmonaire (SCLC), un thymome.  
<sup>g</sup> Associé à une néoplasie du sein, du poulmon, de la parotide, du cõlon.  
<sup>h</sup> Associé à une néoplasie du poulmon.  
\* doit être distingué des maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire prédominant dans le tronc cérébral (voir tableau XVII).

**Tableau XIV** – Diagnostic différentiel des ataxies spastiques.

ARSACS Gangliosidose GM2 Maladie de Krabbe Maladie de Pelizaeus-Merzbacker Atteinte évanescence de la substance blanche Ataxie spastique de Portneuf SCA3, SCA7, DRPLA Paraplégie spastique héréditaire Syndrome pancytopenie-ataxie
--

**Tableau XV** – Signes extracérébelleux relativement spécifiques de maladies affectant également le cervelet.

Signe clinique	Maladie associée
Anosmie	Maladie de Refsum
Ichtyose	Maladie de Refsum
Aniridie	Syndrome de Gillespie
Télangiectasies	Ataxie-télangiectasies
Malformations oculaires	Désordre congénital de la glycosylation (CDG)
Hypodontie	Syndrome 4H
Cardiomyopathie	Ataxie de Friedreich Maladies mitochondriales Désordre congénital de la glycosylation (CDG) Maladie de Fabry Éthylisme

**Tableau XVI** – Ataxies associées à une neuropathie sensitive\*.

Neuronopathie sensitive	Syndrome de Miller-Fisher Ataxie de Friedreich Syndrome de Sjögren Paranéoplasique (anti-Hu, anti-CV2) Intoxication à la vitamine B6
Polyneuropathies chroniques inflammatoires démyélinisantes (CIDP) Neuropathie diabétique Neuropathie associée aux anticorps anti-MAG Syndrome CANOMAD Déficit en vitamine B12 Déficit en Cuivre** Déficit en vitamine E	
Syndrome SANDO Maladie coeliaque Tabès Chimiothérapie	

\*Voir aussi chapitre 5

\*\*Peut mimer une carence en vitamine B12.

**Tableau XVII** – Diagnostic différentiel des ataxies associées à une atteinte du tronc cérébral dans un contexte infectieux ou inflammatoire.

Encéphalite de Bickerstaff
Sclérose en plaques
Listériose
Neurosarcoidose
Vasculite isolée du système nerveux central
Maladie de Behçet
Syndrome CLIPPERS*
Lymphome

\*Atteinte chronique lymphocytaire avec prise de contraste périvasculaire protubérantielle et réponse aux stéroïdes. Prise de contraste ponctuée et curvilinéaire suggestive à l'IRM.

**Tableau XVIII** – Causes du syndrome de Kinsbourne (opsoclonus-myoclonus).

Infection
Paranéoplasique
Métabolique
Traumatisme crânien
Hémorragie thalamique
Maladie immunitaire (sarcoïdose)
Intoxication

**Tableau XIX** – Diagnostic différentiel des ataxies cérébelleuses associées à une détérioration cognitive chez l'adulte.

SCA (2, 12, 13, 17, 27)
DRPLA
MSA
Syndrome FXTAS
Paraplégie spastique héréditaire
Epilepsie myoclonique progressive
Maladie de Creutzfeldt-Jakob, formes familiales de maladies à prions
Ethylisme chronique
Encéphalite à HIV
Thyroïdite de Hashimoto associée à une encéphalopathie
Vasculite
AVC multiples
Maladie de Wilson
Carence en vitamine B12

# Index

## Symboles

1-octanol, 165  
4-aminopyridine, 199  
5-fluorouracile (5-FU), 114  
5-méthyltétrahydrofolate, 93

## A

abcès à staphylocoques, 142  
abêtalipoprotéinémie (Bassen-Kornzweig), 92, 177, 179, 216, 219  
acanthocytes, 93, 181  
ACARs, 177  
accident ischémique transitoire, 218  
acéruloplasminémie, 184  
acétazolamide, 199, 211  
acétylcholine, 55  
acide valproïque, 165  
acidure mévalonique, 216  
acidurie glutarique, 192, 216  
acidurie hydroxyglutarique, 92, 93, 215  
ACTH, 139  
activations motrices, 69  
ACX, 201  
ADEM (encéphalomyélite aiguë disséminée), 137  
adiadococinésie, 59, 82, 86  
ADP : after-depolarization, 56  
adrénoleucodystrophie, 92  
agents osmotiques, 159  
agonistes dopaminergiques/amantadine, 171  
agrammatisme, 84  
AIDS-dementia complex, 134  
aire tegmentale ventrale, 31  
alcaloïdes de type bêta-carboline, 163  
alcool, 111, 161, 218  
alopécie, 155  
alpha-fœtoprotéine, 93, 180  
alpha-galactosidase, 125  
alpha-synucléine, 167  
alprazolam, 164  
alzheimer, 137  
amiodarone, 165  
amnésie transitoire, 157  
analyse en composantes indépendantes (ACI), 75  
analyses par région d'intérêt, 73  
anémie sidéroblastique avec ataxie, 201  
anévrisme géant du tronc basilaire, 127  
anévrismes, 127  
anévrismes traumatiques, 158  
angéite, 125  
angéite isolée du SNC, 152  
angiofibromes faciaux, 196  
angiokératomes, 125  
angiomatose, 196  
angiomes veineux, 127  
aniridie, 223  
anneau de Kayser-Fleischer, 165  
anosmie, 93, 185  
antécollis, 167  
anti-aggrégants plaquettaires, 131  
anticalciques, 165  
anticipation, 91, 207  
anticoagulation, 155  
anticorps anti-alphaénolase, 154  
anticorps anti-endomysium, 153  
anticorps anti-gliadine, 152  
anticorps anti-MAG, 88  
anticorps anti-NMO, 152  
anticorps anti-TPO, 154  
anticorps anti-transglutaminase, 152  
antidépresseurs tricycliques, 165

- anti-GD1b, 136
  - anti-GM1b, 136
  - anti-GQ1b, 136
  - apathie, 90
  - aphtes, 155
  - apnées du sommeil, 170
  - apprentissage, 60
  - aprataxine, 177
  - apraxie bucco-linguale, 90
  - apraxie oculomotrice, 93
  - APS, 154
  - ARA-C, 114
  - ARCA de type 1, 177, 179
  - archicervelet, 13
  - arginine, 170
  - artère cérébelleuse antéro-inférieure, 39
  - artère cérébelleuse postéro-inférieure, 39
  - artère cérébelleuse supérieure, 39
  - artère labyrinthique, 39
  - artérite de Horton, 125
  - artérite temporale, 124
  - arylsulfatase A, 192
  - aspergillose, 125, 142
  - astrocytomes, 141
  - astrocytomes géants, 196
  - astrocytomes pilocytiques juvéniles, 141
  - asynergie, 82
  - ataxie, 82
  - ataxie associée à une mutation de l'anoctamine 10 (ANO10), 177, 179
  - ataxie associée aux anticorps anti-GAD, 152, 153
  - ataxie avec apraxie oculomotrice, 216
  - ataxie avec apraxie oculomotrice AOA1, 177, 178
  - ataxie avec apraxie oculomotrice AOA1 et AOA2, 92
  - ataxie avec apraxie oculomotrice AOA2, 177, 178
  - ataxie avec déficit en vitamine E (AVED), 177, 179
  - ataxie avec mutation Twinkle, 219
  - ataxie cérébelleuse avec hypogonadisme, 177
  - ataxie coéliquale, 95
  - ataxie de Friedreich, 88, 177, 216
  - ataxie épisodique (EA), 94
  - ataxie frontale, 88
  - ataxie kinésigénique, 94
  - ataxie labyrinthique, 88
  - ataxie proprioceptive, 88
  - ataxie psychogène, 218
  - ataxies autosomales dominantes, 205
  - ataxies cérébelleuses autosomales récessives, 177
  - ataxies cérébelleuses liées au chromosome X, 201
  - ataxies congénitales, 92, 215
  - ataxies épisodiques (AEs), 197
  - ataxies immunes, 155
  - ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (ARSACS), 92, 177, 179
  - ataxie spinocérébelleuse de début infantile, 216, 220
  - ataxie spinocérébelleuse de type 17 (SCA17), 90
  - ataxies récessives, 91
  - ataxie-télangiectasies, 93, 177, 178, 216
  - ataxie thalamique, 122
  - athérosclérose, 124
  - atrophie olivopontocérébelleuse, 168
  - automatisation, 71
  - AVC, 97
  - azathioprine, 155
- ## B
- baclofène, 154
  - bandes gliales, 196
  - barbituriques, 159
  - basis pontis, 28
  - BDNF, 112
  - beam, 48
  - benzène, 111, 117
  - bêta-mimétiques, 165
  - bistabilité, 51
  - brachium conjunctivum, 13
  - brachium pontis, 13
  - bupirone, 175, 211
- ## C
- CACH, 192
  - caisson hyperbare, 118



camptocormie, 167  
capécitabine, 114  
carbamazépine, 113, 199  
cardiomyopathie, 178, 181  
cataplexie, 186  
cataracte, 106, 183, 185  
catch-up, 66  
cavernomes, 127  
CDG (désordre congénital de glycosylation), 215, 219  
cellules à brosse unipolaire, 19  
cellules à paniers, 22  
cellules de Golgi, 16  
cellules de Lugaro, 16  
cellules de Purkinje, 19  
cellules en candélabre, 20  
cellules globulaires, 19  
cellules stellaires, 22  
cérébellite, 92, 133  
ceroid lipofuscinose, 216, 219  
céruloplasmine, 183  
champs récepteurs, 59  
chélateurs du fer, 178  
childhood ataxia and central hypomyelination, 192  
chimiothérapie, 88, 111, 141  
chiropraxie, 157  
chlorambucil, 155  
chlordécone, 118  
cholestanol, 185  
chorée héréditaire bénigne, 216  
choroquine, 155  
CIDP, 88  
cinnarizine, 165  
circuit dentato-rubro-olivaire, 31  
cisplatine, 115  
clathrine, 53  
clonazepam, 164  
coagulopathie, 125  
coagulopathie intravasculaire disséminée, 142  
cocaïne, 111, 116  
colobome, 106  
commotion cérébrale, 157  
complexe de la sclérose tubéreuse, 195, 196  
consanguinité, 91

contraceptifs oraux, 129  
contusion, 157  
convergence, 59  
cornée verticillée, 124  
corps de Lewy, 137  
corps restiforme, 13  
corticotropin-releasing factor (CRF), 51  
couche ganglionnaire intermédiaire, 14  
couche granulaire, 14  
couche moléculaire, 14  
CPAP, 170  
craniectomie sous-occipitale, 159  
créatine kinase, 180  
crises paroxystiques de dysarthrie et d'ataxie, 84  
cryptococcose, 142  
cyclophosphamide, 155  
cyclosporine, 115, 155  
cytosine arabinoside, 114

## D

décomposition du mouvement, 86  
décompression chirurgicale, 159  
décompression neurochirurgicale, 130  
déficience en transporteur du glucose (Glut1), 215  
déficit cérébral en folate, 93  
déficit en coenzyme Q10, 177, 179, 219  
déficit en cuivre, 88  
déficit en pyruvate déhydrogénase, 215  
déficit en vitamine E (AVED), 216, 219  
dégénérescence antérograde, 160  
dégénérescence hépatocérébrale, 137  
dégénérescence rétrograde, 160  
démence, 137  
dendrioles, 49  
dépression, 53  
dépression à long terme, 51  
dermatite herpétiforme, 152  
dermopathie, 152  
désalignement oculaire, 83  
desmopressine, 171  
désordre congénital de la glycosylation (CDG), 92, 219  
diabète, 178

diabète insipide, 143  
 diacyl-glycérol (DG), 52  
 diarrhée, 185  
 diarrhée chronique, 181  
 dichlorophénamide, 199  
 DIDMOAD, 219  
 diphtérie, 88  
 discrimination temporelle, 72  
 dissections, 124  
 disulfide de carbone, 118  
 DLT, 51  
 down-beat nystagmus, 83  
 DRPLA, 90  
 dysautonomie, 89, 167  
 dysautonomie primaire, 170  
 dysequilibrium syndrome, 219  
 dysfonction olfactive, 162  
 dysgénésie cérébelleuse, 201  
 dysgénésie corticale, 202  
 dyskinésies, 93  
 dyskinésies paroxystiques, 197  
 dysmétrie, 59, 82  
 dysmétrie de la pensée, 89  
 dysplasie fibromusculaire, 124  
 dysplasies cérébelleuses corticales isolées, 110  
 dysplasie tegmentale pontique (DTP), 107  
 dysrythmokinésie, 86  
 dystonie, 165  
 dystroglycanopathies, 106  
 dystrophie musculaire congénitale de Fuyama, 106  
 dystrophies musculaires congénitales, 106

## E

early-onset cerebellar ataxia with retained reflexes, 179  
 effet hématocrite, 158  
 électrorétinogramme, 210  
 encéphalite de Bickerstaff, 136  
 encéphalite de Rassmussen, 218  
 encéphalopathie de Wernicke, 111  
 encéphalopathie post-traumatique, 160  
 entérovirus, 133

EOCARR, 177, 179  
 épilepsie, 93  
 épilepsies myocloniques progressives, 211  
 épines dendritiques, 20, 49  
 early-onset cerebellar ataxia with retained reflexes, 177  
 érythropoïétine (EPO), 178  
 état d'hypoperfusion, 125  
 état d'inertie, damping, 65  
 état hyperosmolaire, 129  
 excitotoxicité, 212

## F

faisceau cunéo-cérébelleux (FCC), 28  
 faisceau fastigio-bulbaire direct, 32  
 faisceau spino-cérébelleux dorsal (FSCD), 25  
 faisceau spino-cérébelleux rostral (FSCR), 28  
 faisceau spino-cérébelleux ventral (FSCV), 27  
 faisceau unciné, 32  
 FARR, 178  
 fibres arquées externes issues du noyau arqué, 31  
 fibres grimpantes, 21, 25  
 fibres hypothalamo-cérébelleuses, 31  
 fibres moussues, 25  
 fibres parallèles, 20  
 fibres ponto-cérébelleuses, 28  
 fibrillation auriculaire, 124  
 fissure primaire, 13  
 fixation oculaire, 37, 83  
 floppy infant syndrome, 86  
 fludrocortisone, 171  
 flunarizine, 165  
 flutter oculaire, 83  
 folia, 13  
 fonctions exécutives, 43  
 foramen ovale perméable, 124  
 founder effect, 205  
 frataxine, 177, 178  
 Friedreich ataxia with retained reflexes, 178  
 fronto-temporale, 137

FXTAS (fragile X-associated tremor/  
ataxia syndrome), 94, 203

## G

gabapentin, 114, 154, 164, 211  
GAD, 154  
GalNac-GD1a, 136  
gangliogliome, 86  
gangliosidose GM2, 92, 177, 179  
gastrostomie, 213  
gaze-evoked nystagmus, 66, 83  
globuleux, 13  
glomérule, 18, 54  
gluten, 95  
glycérol, 139  
grains, 16  
grande prématurité, 127  
grande veine (de Galien), 40  
grasping, 88  
grossesse, 129  
GVHD, 155

## H

HAART (Highly Active Anti-Retroviral  
Treatment), 134  
hamartome, 86, 109  
harmaline, 163  
head tilt, 82  
hémangioblastome, 127, 196  
hématome épidural, 158  
hématome sous-dural, 158  
héméralopie, 185  
hémiatrophies cérébelleuses, 218  
hémicérébellite, 133  
hémimégacervelet, 109  
hémiparésie ataxique, 122  
hémorragie cérébelleuse à distance, 127  
hémorragie de Duret, 158  
hémorragies cérébelleuses, 125  
hémorragie sous-arachnoïdienne, 158  
hémorragie thalamique, 224  
herbicides, 118  
héroïne, 111, 116  
hétérotopies cellulaires, 163

hexosaminidase, 186  
histiocytose de Langerhans, 143  
HIV, 133  
hormone de croissance (GH), 170  
horton, 124  
HSV de type 2, 133  
hydrocéphalie associée au chromo-  
some X, 202  
hypercholestérolémie, 92, 180  
hyperemesis gravidarum, 111  
hypermétrie, 82  
hypermyélinisation des voies  
rétinienne, 182  
hyperplasie adrénale  
congénitale, 152  
hypertension intracrânienne, 141  
hyperthermie, 117  
hyperthyroïdie, 165  
hypertrophie olivaire, 160  
hyperventilation, 159  
hypoalbuminémie, 92, 180  
hypodontie, 193, 216  
hypogonadisme, 216  
hypogonadisme hypergonadotrope, 183,  
186  
hypomagnésémie, 115  
hypométrie, 82  
hypomyélinisation avec cataracte  
congénitale, 216, 219  
hyponatrémie, 111  
hypoplasie cérébelleuse, 105  
hypoplasie ponto-cérébelleuse  
(HPC), 108  
hypotension artérielle, 125  
hypothyroïdie, 95  
hypotonie, 86

## I

ichtyose, 93, 185  
idébenone, 178  
idiopathic late-onset cerebellar ataxia  
(ILOCA), 173  
imagerie fonctionnelle de repos, 72  
inclusions gliales cytoplasmiques, 167  
indométacine, 171  
infarctus cérébelleux, 120

infarctus de type border zone, 122  
 infarctus lacunaires, 122  
 infarctus multiples, 121  
 infarctus myocardique, 124  
 infection à EBV, 133  
 inhibiteurs de la calcineurine, 111, 115  
 inositol-triphosphate (IP2), 52  
 insecticides, 118  
 insuffisance cardiaque congestive, 124  
 insuffisance ovarienne, 203  
 internalisation des récepteurs, 52  
 interposé antérieur, 13  
 interposé postérieur, 13  
 intoxication à la vitamine B6, 223  
 IOSCA, 95, 220  
 iridocyclite, 155  
 isométrataxie, 86

## J

jerky dystonic unsteady hand, 122

## K

kératite interstitielle, 155  
 kyste de Blake, 104  
 kystes arachnoïdiens, 104

## L

lamotrigine, 114  
 late-onset Friedreich ataxia, 178  
 latéropulsion, 87  
 lésions axonales diffuses, 157  
 leucodystrophie, 95, 216  
 leucodystrophie métachromatique, 192  
 leucoencéphalopathie de Canavan, 192  
 leucoencéphalopathie mégalencéphalique, 192  
 leucoencéphalopathie multifocale progressive, 134, 137  
 leucoencéphalopathies ataxiques, 191  
 leucoencéphalopathie spongiforme, 116  
 levodopa, 170  
 lingula, 13  
 lissencéphalie, 106  
 listériose, 224

lobe antérieur, 13  
 lobe flocculo-nodulaire, 13  
 lobe postérieur, 13  
 lobes, 13  
 lobules, 13  
 LOFA, 178  
 long-term depression, 51  
 long-term potentiation, 51  
 LTD, 51  
 LTP, 51  
 lupus, 125  
 lupus érythémateux disséminé (LED), 152, 155  
 lymphadénite nécrosante histiocytaire, 152, 155  
 lymphomatose cérébrale, 137  
 lymphome, 134, 224  
 lymphomes primitifs du SNC, 142

## M

macrocéphalie, 93, 141, 192  
 macrocervelet, 109  
 macro-oscillations (square wave jerks), 83  
 magnésium, 211  
 malabsorption, 93  
 maladie à prions, 95  
 maladie coélique, 88, 152, 216  
 maladie d'Alexander, 192  
 maladie de Behçet, 137, 152, 155, 224  
 maladie de Cogan, 152, 155  
 maladie de Fabry, 124, 152  
 maladie de Gerstmann-Sträussler-Schenker, 95  
 maladie d'Ehlers-Danlos, 124, 127  
 maladie de Huntington, 211  
 maladie de Krabbe, 92  
 maladie de Menière, 137  
 maladie de Menkès, 106  
 maladie de Niemann-Pick type C, 92, 186  
 maladie de Parkinson idiopathique, 165  
 maladie de Pelizaeus-Merzbacher, 192, 193  
 maladie d'Erdheim-Chester, 143  
 maladie de Refsum, 88, 177, 179, 219

maladie de Rendu-Ossler, 127  
maladie de Sturge-Weber, 195, 196  
maladie de Takayasu, 125  
maladie de Tay-Sachs, 106  
maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, 152, 155  
maladie de von Hippel-Lindau, 195  
maladie de von Recklinghausen, 195  
maladie de Whipple, 133  
maladie de Wilson, 95, 165, 177, 179  
maladie(s) mitochondriale(s), 152, 191, 216  
malformation de Chiari, 101  
malformation de Dandy-Walker, 215  
malformation rétinienne, 106  
malformations artérioveineuses, 127  
manière annulaire, 137  
mannitol, 139  
marche ataxique psychogène, 89  
mastoïdite, 129  
médicaments antiépileptiques, 111  
mégacervelet, 109  
méga cisterna magna, 104  
mégalencéphalie hémicérébelleuse, 218  
MELAS, 95  
mémantine, 175, 211  
méningoencéphalite, 155  
MERFF, 95  
mérosine, 108  
mésencéphalique (midbrain tremor), 85  
métastases, 141  
métaux lourds, 111, 117, 218  
méthadone, 116  
méthotrexate, 114  
méthylmercure, 117  
métronidazole, 111, 116  
mexilétine, 211  
microcéphalie, 183  
microcomplexe, 25  
microphthalmie, 106  
microstimulations, 59  
microzone, 25, 47  
midodrine, 171  
migraine, 94  
migraine basilaire, 197, 218  
migraine familiale hémiplégique, 137  
migraine hémiplégique, 197

MIRAS, 95  
modafinil, 211  
modèle inverse, 62  
modèles internes, 62  
module, 25  
molar tooth sign, 215  
monoparésie ataxique, 122  
monoxyde d'azote (NO), 52  
monoxyde de carbone, 117  
moyamoya, 124  
MSA, 89  
MSA-C, 167  
MSA-P, 167  
mutation POLG, 220  
mutisme, 84, 90, 157  
mycoplasma pneumoniae, 133  
myélinolyse pontique, 111  
myélite transverse, 152  
myoclonies, 134  
myoclonies du voile du palais, 86  
myokimies, 94  
myokimies interictales, 198  
myopie, 193  
myorhythmies, 85  
myorhythmies oculomasticatoires, 133

## N

NARP syndrome, 95, 219  
néocervelet, 13  
neurofibromatose, 195  
neurofibromatose de type 1, 195, 218  
neurofibromes, 195  
neuroleptiques, 165  
neuromyélite optique (NMO), 152  
neuronopathie, 114  
neuronopathie granulaire à virus JC, 137  
neuropathie axonale, 92  
neuropathies sensitives héréditaires, 88  
neurosarcoidose, 224  
neurostimulation cérébrale, 160, 211  
névrite optique, 95  
nocardiose, 142  
nodulus, 13  
noyau principal, 24  
noyau rouge, 24  
noyau sous-thalamique, 165

noyau tegmental réticulo-pontin, 31  
 noyau vestibulaire latéral de Deiters, 13  
 noyaux dentelés, 13  
 noyaux emboliforme, 13  
 noyaux olivaires accessoires médian et dorsal, 24  
 noyaux ventral oral antérieur, 165  
 noyaux ventro-postéro-latéral oral (VPLo) et X, 60  
 NST, 165  
 nystagmus de rebond, 83  
 nystagmus optocinétique, 37  
 nystagmus pendulaire, 193  
 nystagmus périodique alternant, 83

## O

OCT, 182  
 ocular tilt reaction, 83  
 œdème de la fosse postérieure, 130  
 œdème périlésionnel, 137  
 opisthotonos, 86  
 opsoclonus, 83  
 oreillons, 133  
 orthèses, 160  
 oxaliplatine, 115  
 oxybate de sodium, 164  
 oxybutinine, 171

## P

pachygyrie, 106  
 paclitaxel, 115  
 paléocervelet, 13  
 papovavirus (virus JC), 137  
 paradichlorobenzène, 117  
 Paralyse supranucléaire progressive, 170  
 paralysie supranucléaire verticale, 186  
 paranéoplasique, 88  
 paraplégies spastiques héréditaires, 182  
 paravermis, 13  
 patch, 48  
 pédoncules cérébelleux, 13  
 périartérite noueuse, 152, 155  
 persévérations, 88

pes cavus, scoliose, 178  
 phacomatoses, 195  
 phencyclidine, 116  
 phénobarbital, 114  
 phénytoïne, 113  
 phéochromocytomes, 196  
 phosphatidyl-inositol- biphosphate (PIP2), 52  
 phosphine, 118  
 phospholipase C, 52  
 piqûres de scorpions, 118  
 piracetam, 211  
 plasmaphérèse, 139  
 plasticité synaptique, 51  
 plomb, 117  
 PLT, 51  
 POLG, 88  
 polyglobulie, 196  
 polyglutaminopathies, 207  
 polymérase gamma (POLG), 191  
 polymicrogyrie, 106  
 polyneuropathie, 85  
 polyradiculonévrite, 86  
 polysomnographie, 210  
 post-commotionnel, 157  
 Post-hémicérébellite, 218  
 potentiel post-synaptique exciteur (PPSE), 49  
 post-traumatique, 218  
 potentialisation, 53  
 potentialisation à long terme, 51  
 potentiels évoqués moteurs, 174  
 potentiels évoqués somesthésiques, 174  
 poursuite visuelle, 37  
 prégabaline, 164  
 prématurité extrême, 215  
 primidone, 159  
 prions, 134  
 projections mono-aminergiques, 31  
 prolapsus de la valve mitrale, 182  
 propanthéline, 171  
 protéine 14-3-3, 97  
 protéine kinase C (PKC), 53  
 pseudo-ataxie cérébelleuse, 122  
 ptériale, 129  
 pyodermite, 129

**Q**

quinine, 211

**R**

radiothérapie, 141

raphé pontin, 31

RBD, 167

réaction du greffon contre l'hôte, 155

rebond, 57

réflexe conditionné, 60

réflexes myotatiques pendulaires, 86

réflexe vestibulo-oculaire (RVO), 37

REM sleep behaviour disorder, 167

réseaux canoniques, 75

rétinite pigmentaire, 93

rétinite pigmentaire associée à une  
ataxie de la colonne postérieure, 219

rétinopathie, 219

rétropulsion, 87

rhabdomyolyse, 183

rhombencéphalite, 137, 155

rhombencephalosynapsis, 99, 215

rituximab, 139

**S**

saccades oculaires, 37

SANDO, 95

SAOA, 173

sarcoidose, 224

saxitoxine, 118

SCCA, 160

schwannomes, 195

scintigraphie au MIBG, 168

sclérose en plaques, 85, 151

sclérose latérale amyotrophique, 177

sclérose tubéreuse, 218

sclérose tubéreuse de Bourneville, 109

sels de lithium, 111, 115, 165

sénataxine, 177

sérotonine, 55

Sickle cell anemia, 125

sidérose superficielle, 141

sidérose superficielle post-trauma-  
tique, 160

signe de la face de Panda, 183

signe du pulvinar, 136

sildenafil, 171

sinus droit, 40

sinus pétreux, 39

sinus sigmoïde, 158

sinus transverse, 40

skew deviation, 83

solvants, 111, 218

somatotopie, 38

spasmes musculaires (cerebellar fits), 86

spectroscopie IRM, 136

sporadic adult-onset ataxia of

unknown etiology, 173

square waves, 178

statines, 185

stéroïdes, 155

stiffman syndrome, 154

stimulation du noyau Vim, 160

stimulation électrique extradurale du

cortex moteur, 166

stimulation magnétique transcrâ-

nienne (TMS) répétitive, 166

stimulus conditionnel, 60

stimulus non conditionnel, 60

sulfatides, 192

surdité, 93

synapses en passant, 20

syndrome 4H, 192, 193

syndrome CASK, 201

syndrome   r  belleux cognitif affectif

(SCCA), 89, 160

syndrome   r  belleux paran  opla-

sique, 142

syndrome   r  bello-trigémino-

dermo-dysplasique de Gomez-

Lopez-Hernandez, 100

syndrome CLIPPERS, 224

syndrome d'Angelman, 216

syndrome d'atteinte évanescente de la

substance blanche, 192, 193

syndrome de Boucher-Neuhäuser, 188

syndrome de Cowden, 109

syndrome de Creutzfeldt-Jakob, 154

syndrome de Dandy-Walker, 103

syndrome de déficience Glut1, 93

syndrome de Flynn-Aird, 219  
 syndrome de Guillain-Barré, 136, 185  
 syndrome de Joubert, 100, 215, 219  
 syndrome de Kearns-Sayre, 95, 219, 220  
 syndrome de Kinsbourne, 139  
 syndrome de Klippel-Trenaunay, 218  
 syndrome de la fosse postérieure, 157  
 syndrome de Lennox-Gastaut, 222  
 syndrome de leucoencéphalopathie réversible postérieure, 115  
 syndrome de Lhermitte-Duclos, 109  
 syndrome de Marfan, 124, 127  
 syndrome de Marinesco-Sjögren, 92, 177, 179, 216, 219  
 syndrome de May-White, 95  
 syndrome de Miller-Fisher, 88, 136, 220  
 syndrome de Parinaud, 141  
 syndrome de Rett, 201, 216  
 syndrome des 4H, 216  
 syndrome des jambes sans repos, 205  
 syndrome de Sjögren, 88, 155, 223  
 syndrome de von Hippel-Lindau, 127  
 syndrome de Walker-Warburg, 106  
 syndrome de Wallenberg, 121  
 syndrome de Wernicke-Korsakoff, 111  
 syndrome de Wiskott-Aldrich, 142  
 syndrome de Wolfram, 219  
 syndrome de Zellweger, 106  
 syndrome dysexécutif, 162  
 syndrome flutter oculaire-myoclonies-ataxie, 136  
 syndrome FXTAS, 203  
 syndrome GALOP, 88  
 syndrome hémophagocytaire, 152  
 syndrome latéral, 82  
 syndrome MELAS, 219  
 syndrome musculo-oculo-cérébral, 106  
 syndrome NARP, 88  
 syndrome neuroleptique malin, 115  
 syndrome OPHN1, 201  
 syndrome pancytopénie-ataxie, 223  
 syndrome polyglandulaire auto-immun (APS), 152, 154  
 syndrome polykystique rénal, 127  
 syndrome proteus, 218

syndrome SANDO, 88  
 syndrome Smith-Lemli-Opitz, 106  
 syndromes neurocutanés, 195  
 syndromes parkinsoniens, 85  
 syndrome vermien, 82  
 synergies motrices, 63

## T

tabès, 88  
 tacrolimus, 115  
 tandospirone, 175, 211  
 temps de réaction, 60  
 tétraparésie spastique, 192  
 thalamotomie, 166  
 théophylline, 165  
 thinner, 117  
 thrombose de sinus, 127  
 thyroïdite de Hashimoto, 95, 137, 152, 154  
 tizanidine, 154  
 toluène, 117  
 tomographie à cohérence optique, 182  
 tomographie par émission de positrons TEP, 69  
 topiramate, 114  
*torpedoes*, 163  
 torticollis paroxystique de l'enfant, 218  
 toxoplasmose, 134, 142  
 tractographie, 77  
 traumatisme, 97  
 tremblement cinétique, 85, 159  
 tremblement du voile du palais, 86  
 tremblement essentiel, 85, 161  
 tremblement myoclonique, 167  
 tremblement physiologique exacerbé, 85  
 triangle de Guillain-Mollaret, 31, 86  
 triplets, 203  
 tropheryma whippelii, 133  
 troubles du développement du cervelet, 99  
 tubers, 196  
 tumeur, 95  
 tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET), 141



**U**

upbeat nystagmus, 83  
uvéïte récidivante, 155

**V**

VACTERL, 100  
variante du Creutzfeldt-Jakob, 135  
varicelle, 133  
vasculite, 125  
vasculite cérébrale, 155  
ventral oral postérieur, 165  
vertige paroxystique bénin, 218  
vigabatrin, 114  
vitiligo, 155  
VOA, 165

VOP, 165

VZV, 133

**W**

wavelets, 56

**X**

xanthomatose cérébro-tendi-  
neuse, 92, 177, 179, 219

**Z**

zinc, 184

zona incerta, 31

zonisamide, 164